

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98803802.1

C07D417/12
C07D417/14 C07D413/12
C07D455/06 A61K 31/425
A61K 31/42 A61K 31/44
A61K 31/435 A61K 31/445

[43]公开日 2000 年 4 月 26 日

[11]公开号 CN 1251587A

[22]申请日 1998.1.27 [21]申请号 98803802.1

[30]优先权

[32]1997.1.31 [33]JP [31]17962/97

[86]国际申请 PCT/JP98/00307 1998.1.27

[87]国际公布 WO98/33797 日 1998.8.6

[85]进入国家阶段日期 1999.9.28

[71]申请人 盐野义制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72]发明人 濑野薰 大谷光昭 渡边文彦

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 杨丽琴

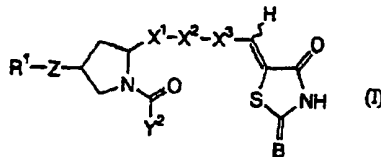
权利要求书 6 页 说明书 148 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有磷脂酶 A₂抑制活性的吡咯烷衍生物

[57]摘要

用通式(I)表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物及含有它们作为有效成分的医药组合物,

(式中,例如 R¹表示可有取代的芳烷基,Z表示可用烷基取代的氮原子、X¹表示-CH₂NHCO-、X²是亚苯基、X³是单键、Y²是可有取代的芳基、B表示氧原子)。



ISSN 1008-4274

成分	用式(I)表示的化合物	15mg
	乳糖	90mg
	玉米淀粉	42mg
	HPC - L	3mg
		150mg

- 5 将用式 (I) 表示的化合物、乳糖通过 60 目的筛子。将玉米淀粉通过 120 目的筛子。将它们混合, 在混合粉末中添加 HPC - L 溶液, 混合、造粒、干燥。将得到的干燥颗粒进行整粒后, 将其 150mg 充填到 4 号硬明胶胶囊中。

制剂例 4

制造含有以下成分的片剂。

成分	用式(I)表示的化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微结晶纤维素	30mg
	CMC - Na	15mg
	硬脂酸镁	5mg
		150mg

- 10 将用式(I)表示的化合物、乳糖、微结晶纤维素、CMC - Na (羟甲基纤维素钠盐) 通过 60 目的筛子, 混合。在混合粉末中混合硬脂酸镁, 得到制片用混合粉末。重新混合本粉末, 得到 150mg 的片剂。

产业上的可利用性

- 15 由于本发明化合物具有抑制细胞内磷脂酶 A₂ 的活性, 所以可认为对于炎症性疾病的预防或治疗是有用的。

制剂例

制剂例 1

制造含有以下成分的颗粒剂。

成分	用式(I)表示的化合物	10mg
	乳糖	700mg
	玉米淀粉	274mg
	HPC - L	16mg
		1000mg

5

将用式 (I) 表示的化合物和乳糖通过 60 目的筛子。将玉米淀粉通过 120 目的筛子。用 V 型混合机将其混合。在混合粉末中加入 HPC - L (低粘度羟丙基纤维素) 水溶液, 混合、造粒 (挤出造粒 孔径 0.5 ~ 1mm) 后, 干燥。将得到的干燥颗粒用振动筛 (12/60 目) 过筛, 得到颗粒剂。

10

制剂 2

制造含有以下成分的胶囊充填用散剂。

成分	用式(I)表示的化合物	10mg
	乳糖	79mg
	玉米淀粉	10mg
	硬脂酸镁	1mg
		100mg

15

将用式(I)表示的化合物、乳糖通过 60 目的筛子。玉米淀粉通过 120 目的筛子。将它们与硬脂酸镁用 V 型混合机进行混合。将 10 倍散剂 100mg 充填到 5 号硬明胶胶囊中。

制剂例 3

制造含有以下成分的充填胶囊用颗粒剂。

表38

化合物 号	IC ₅₀ (μM)	化合物 号	IC ₅₀ (μM)
J-4	5.2	M-18	8.8
J-7	6.2	M-21	0.31
M-3	3.1	N-1	0.76
M-5	3.0	N-2	1.8
M-6	1.5	N-3	1.0
M-7	1.5	O-1	0.76
M-8	0.80	O-2	0.23
M-9	3.6	O-3	1.1
M-10	0.27	Q-1	1.2
M-11	0.97	Q-2	1.4
M-12	0.23	Q-3	0.49
M-14	1.4	Q-4	0.95
M-17	1.0	Q-5	1.3

表37

化合物 号	IC ₅₀ (μM)	化合物 号	IC ₅₀ (μM)
A-91	0.94	B-4	5.6
A-94	1.4	B-5	7.4
A-95	0.39	B-6	7.1
A-97	0.64	B-7	8.1
A-98	0.44	B-8	2.7
A-100	0.32	C-1	2.3
A-101	0.35	C-2	2.2
A-102	0.33	E-1	2.2
A-103	0.59	E-2	1.1
A-104	1.3	E-3	6.0
A-107	1.1	E-4	1.2
A-108	0.47	E-5	3.5
A-109	1.2	E-9	6.5
A-111	0.47	E-12	5.7
A-112	1.7	E-14	5.6
A-115	4.6	F-3	3.0
A-117	0.20	F-4	2.8
A-118	2.2	F-5	1.9
A-119	2.8	G-1	0.98
A-120	0.74	I-1	0.26
A-122	1.4	I-2	0.66
A-127	0.29	I-3	0.98
A-128	0.44	I-4	1.3
A-129	1.2	I-5	0.49
A-130	0.49	I-6	0.26
A-132	0.27	I-7	0.69
A-133	0.24	I-8	1.0
A-135	0.49	I-9	1.8
A-137	0.84	I-10	0.32
B-1	1.2	J-1	0.12
B-2	4.0	J-2	0.96
B-3	3.9	J-3	5.7

表36

化合物 号	IC ₅₀ (μM)	化合物 号	IC ₅₀ (μM)
A-1	0.17	A-38	0.43
A-2	0.73	A-39	0.33
A-3	0.90	A-40	0.61
A-4	0.21	A-41	1.2
A-5	0.26	A-43	0.56
A-6	8.9	A-44	0.55
A-10	0.47	A-45	0.38
A-11	0.23	A-48	0.62
A-12	0.10	A-49	0.12
A-13	-	A-52	0.62
A-14	0.33	A-58	1.6
A-15	-	A-59	0.94
A-16	0.26	A-60	1.3
A-17	0.70	A-61	0.97
A-18	0.38	A-62	1.1
A-19	0.16	A-63	0.90
A-20	0.35	A-67	0.39
A-21	0.23	A-69	0.19
A-22	0.18	A-70	0.19
A-23	1.2	A-71	0.31
A-25	0.80	A-73	0.10
A-26	0.17	A-75	2.2
A-27	1.2	A-76	0.52
A-28	1.4	A-77	0.35
A-29	2.2	A-79	0.31
A-30	0.46	A-81	0.35
A-32	0.57	A-82	0.045
A-33	0.46	A-83	0.23
A-34	0.48	A-84	0.25
A-35	0.18	A-86	0.093
A-36	0.18	A-87	0.33
A-37	0.28	A-89	0.49

试验例 2 抑制人体成纤维细胞上产生前列腺素 E_2 的鉴定

为研究细胞质型磷脂酶 A_2 ($cPLA_2$) 抑制剂在细胞中的有效性, 可按照 J. M. Dayer 等方法 [CACHECTIN/TUMOR NECROSIS FACTOR STIMULATES COLLAGENASE AND PROSTAGLANDIN
5 E_2 PRODUCTION BY HUMAN SYNOVIAL CELLS AND DERMAL FIBROBLASTS ; J. M. Dayer, B. Beutler 及 A. Cerami, J. EXP. Med., 1985, 162, 2163 - 2168.] 研究对于用 IL - 1 刺激纤维芽细胞时产生前列腺素 E_2 的影响。

其结果, 如以下表 36 ~ 表 38 所示的, 可看到产生明显的前列腺 E_2
10 的抑制作用。

表 3 5

化合物 号	IC ₅₀ (μM)	化合物 号	IC ₅₀ (μM)
M-16	2. 0	N-5	0. 24
M-17	0. 0041	O-1	0. 20
M-18	0. 079	O-2	0. 058
M-19	0. 0031	O-3	0. 055
M-20	0. 0064	Q-1	2. 51
M-21	0. 0021	Q-2	1. 81
N-1	0. 14	Q-3	0. 20
N-2	0. 13	Q-4	1. 85
N-3	0. 059	Q-5	1. 92
N-4	0. 069		

表34

化合物 号	IC ₅₀ (μM)	化合物 号	IC ₅₀ (μM)
C-2	1. 1	I-1	0. 10
E-1	1. 1	I-2	1. 0
E-2	0. 28	I-3	0. 055
E-3	0. 73	I-4	0. 48
E-4	1. 1	I-5	0. 034
E-5	0. 75	I-6	0. 071
E-6	1. 5	I-7	0. 039
E-7	1. 6	I-8	0. 033
E-8	1. 4	I-9	0. 24
E-9	1. 0	I-10	0. 76
E-10	0. 79	J-1	0. 084
E-11	0. 32	J-2	0. 023
E-12	0. 35	J-3	0. 43
E-13	0. 077	J-4	0. 81
E-14	0. 098	J-5	8. 6
F-1	15	J-6	13
F-2	4. 7	J-7	0. 50
F-3	0. 42	M-1	1. 5
F-4	0. 42	M-2	1. 4
F-5	0. 62	M-3	0. 060
G-1	0. 78	M-4	0. 14
G-2	5. 4	M-5	0. 10
G-3	3. 3	M-6	0. 14
G-5	1. 6	M-7	0. 27
G-7	2. 8	M-8	0. 060
G-8	1. 1	M-9	0. 039
G-9	1. 3	M-10	0. 022
G-10	2. 4	M-11	0. 036
G-11	4. 0	M-12	0. 094
G-12	2. 8	M-13	0. 013
G-13	5. 6	M-14	0. 027
H-1	10	M-15	0. 15

表33

化合物 号	IC ₅₀ (μM)	化合物 号	IC ₅₀ (μM)
A-73	0.11	A-114	0.020
A-75	0.19	A-115	0.010
A-76	0.072	A-117	0.015
A-77	0.10	A-118	0.008
A-79	0.020	A-119	0.030
A-81	0.053	A-120	0.029
A-82	0.050	A-121	0.065
A-83	0.053	A-122	0.035
A-84	0.033	A-124	0.024
A-86	0.028	A-125	0.0066
A-87	0.18	A-126	0.0055
A-89	0.096	A-128	0.034
A-91	0.050	A-129	0.013
A-92	0.057	A-130	0.026
A-94	0.024	A-132	0.0032
A-95	0.076	A-133	0.0022
A-97	0.051	A-135	0.0079
A-98	0.059	A-136	4.7
A-99	0.037	A-137	0.046
A-101	0.062	A-139	0.046
A-102	0.052	A-140	0.021
A-103	0.058	A-141	0.014
A-104	0.038	B-1	0.21
A-105	0.15	B-2	0.084
A-106	0.20	B-3	0.42
A-107	0.041	B-4	0.13
A-108	0.044	B-5	0.44
A-109	0.059	B-6	0.14
A-110	0.10	B-7	1.0
A-111	0.066	B-8	1.0
A-112	0.065	B-9	14
A-113	0.12	C-1	0.35

表32

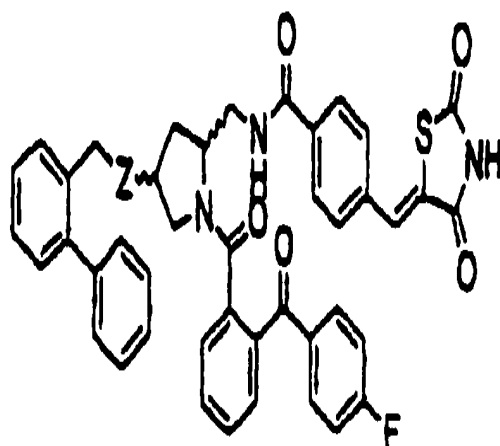
化合物 号	IC ₅₀ (μM)	化合物 号	IC ₅₀ (μM)
A-1	0.17	A-33	0.059
A-2	1.2	A-34	0.071
A-3	1.4	A-35	0.040
A-4	0.30	A-36	0.048
A-5	0.58	A-37	0.073
A-6	4.8	A-38	0.084
A-7	5.0	A-39	0.025
A-8	24	A-40	0.036
A-9	5.5	A-41	0.056
A-10	3.2	A-42	0.14
A-11	0.86	A-43	0.052
A-12	3.1	A-44	0.057
A-13	-	A-45	0.074
A-14	0.37	A-46	0.15
A-15	-	A-47	0.056
A-16	0.079	A-48	0.090
A-17	1.6	A-49	0.049
A-18	1.2	A-50	0.67
A-19	1.0	A-51	0.18
A-20	0.30	A-52	0.053
A-21	0.43	A-54	0.14
A-22	0.30	A-56	2.5
A-23	0.46	A-58	0.049
A-24	5.8	A-59	0.047
A-25	0.048	A-60	1.3
A-26	1.0	A-62	0.26
A-27	0.43	A-64	2.2
A-28	0.28	A-66	0.21
A-29	0.086	A-67	0.069
A-30	0.098	A-69	0.072
A-31	0.20	A-70	0.090
A-32	0.067	A-71	0.19

实验例 cPLA₂抑制剂的鉴定

按照文献 (R.M.Kramer, E.F.Roberts, J. Manetta, and J. E. Putnam, J. Biol. Chem., 1991, 266, 5268 - 5272.) 所记载的方法进行本发明化合物的 cPLA₂抑制活性的测定。如以下简述。

- 5 作为基质, 使用 1 - 棕榈酰 - 2 - [¹⁴C] - 花生四烯酰 - Sn - 甘油基 - 3 - 磷酸胆碱, 将其与 Sn - 1,2 - 二油酰甘油在反应液中调节摩尔比 2 : 1 的脂质体 (基质溶液) 以分别达到 2.5 μ M、1.25 μ M。反应液由 50mM HEPES 缓冲液 (pH 7.5)、1mM 氯化钙、150mM 氯化钠、0.1mg/ml 牛血清白蛋白、1.7mM 二硫代苏糖醇组成, 在其中加入
- 10 本发明化合物及基质溶液。加入酶在 37℃下, 进行 15 分钟的反应, 萃取用 Dole 等方法 (V.P.Dole 及 H.Meinertz, J. Biol. Chem., 1960, 235, 2595 - 2599.) 生成的作为反应生成物的游离脂肪酸, 通过液体闪烁计数器测定其放射活性。另外, 除了不加入本发明化合物之外, 将进行相同的酶反应的作为对照物。其结果如表 32 ~ 表 35 所示。

表31



化合物 No.	Z	配置	$[\alpha]_D$ ($c=1.0$, CHCl_3)	NMR (CDCl_3) δ ppm
Q-1	S	(2R, 4R)	+47.7° ($t=22^\circ\text{C}$)	3.65 (1H, d _{AB} , $J=12.9$ Hz) 3.70 (1H, d _{AB} , $J=12.9$ Hz) 7.73 (1H, s)
Q-2	O	(2R, 4R)	+29.6° ($t=23^\circ\text{C}$)	4.33 (1H, d _{AB} , $J=11.4$ Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , $J=11.4$ Hz) 7.67 (1H, s)
Q-3	O	(2S, 4S)	-29.0° ($t=23.5^\circ\text{C}$)	4.33 (1H, d _{AB} , $J=11.4$ Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , $J=11.4$ Hz) 7.67 (1H, s)
Q-4	S	(2R, 4S)	+39.2° ($t=22^\circ\text{C}$)	3.65 (1H, d _{AB} , $J=12.9$ Hz) 3.68 (1H, d _{AB} , $J=12.9$ Hz) 7.90 (1H, s)
Q-5	O	(2R, 4S)	+98.6° ($t=22^\circ\text{C}$)	4.25 (1H, d _{AB} , $J=11.4$ Hz) 4.40 (1H, d _{AB} , $J=11.4$ Hz) 7.78 (1H, s)

实施例 232 → 236

将用特开平 5 - 294970 及 J. Org. Chem. 1981, 46, 2954 - 2960. (J. K. Stille 等) 记载的方法配制的化合物 (2) 的立体异构体作为原料, 与上述实施例记载的方法相同地合成化合物 (Q - 1) ~ (Q - 5)。

5 化合物的物理数据如表 31 所示。

NMR (CDCl₃) δ ppm : - 0.05-0.07 (6H), 0.78-0.92 (9H), 1.45 (1/2x9H, s),
1.46 (1/2x9H, s), 1.68-2.20 (2H), 2.66-4.02 (6H), 5.33-5.49 (1/2x1H), 5.94-
6.07 (1/2x1H), 6.32 (1/2x1H, d, J = 11.0Hz), 6.44 (1/2x1H, d, J = 11.0H
z), 7.24 -7.60 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1683cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₈₀H₄₄NO₃Si [M+H]⁺

计算值 : 494.3090 实测值 : 494.3080

(2) 89 \rightarrow 90

在上述化合物 (89) 300mg 的醋酸乙酯 (15ml) 溶液中加入 5
% 钨 - 碳 (30mg) 在常温常压下, 接触还原。过滤催化剂, 在减压下
蒸出溶剂, 得到化合物 (90) 300mg (100 %) 。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.01 (6H, s), 0.86 (1/2x9H, s), 0.87 (1/2x9H, s), 1.2
0-1.66 (3H), 1.44 (9H, s), 1.75-2.25 (2H), 2.47-2.87 (3H), 3.20-3.93 (4H),
7.16-7.45 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1682cm⁻¹.

(3) 90 \rightarrow O - 3

将上述化合物 (90) 作为原料, 与从实施例 230 的化合物 (87)
合成化合物 (O - 2) 相同地得到化合物 (O - 3) 。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.39-1.85 (2H), 2.08-2.25 (1H), 2.42-2.69 (2H), 2.78
(1H, dd, J = 7.8, 10.8Hz), 3.30 (1H, dd, J = 7.8, 10.8Hz), 3.42-3.56 (1H),
3.61-3.75 (1H), 4.41-4.54 (1H), 7.01-7.65 (17H), 7.69 (1H, s), 7.76 (2H, d
d, J = 5.4, 9.0Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.26 (1H, t, J = 4.5Hz), 9.42
(1H, br s).

IR ν_{\max} (KBr) : 1750, 1708, 1659cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₄₄H₃₇N₃FSO₅ [M+H]⁺

计算值 : 738.2438 实测值 : 738.2430

元素分析 C₄₄H₃₅N₃FSO₅·0.3H₂O

计算值 : C, 71.10; H, 4.96; N, 5.65; F, 2.56; S, 4.31%.

实测值 : C, 71.10; H, 4.96; N, 5.43; F, 2.47; S, 4.20%

(7) 88 → O - 2

将上述化合物 (88) 作为原料, 与从实施例 67 的化合物 (19) 合成化合物 (A - 67) 相同地得到化合物 (O - 2)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.89-2.18 (2H), 2.62-2.80 (1H), 3.29 (1H, dd, J = 5.

5 1, 11.0Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.2, 11.0Hz), 3.54-4.06 (4H), 4.57-4.72 (1H),

6.92-7.60 (17H), 7.68 (1H, s), 7.69 (2H, dd, J = 5.4, 9.0Hz), 7.87 (2H,

d, J = 8.4Hz), 8.29 (1H, t, J = 4.8Hz), 9.65 (1H, br s).

IR ν_{\max} (KBr) : 1749, 1708, 1657cm⁻¹.

10 HR-FAB-MS (M/z) : C₄₃H₃₅N₃FSO₆ [M+H]⁺

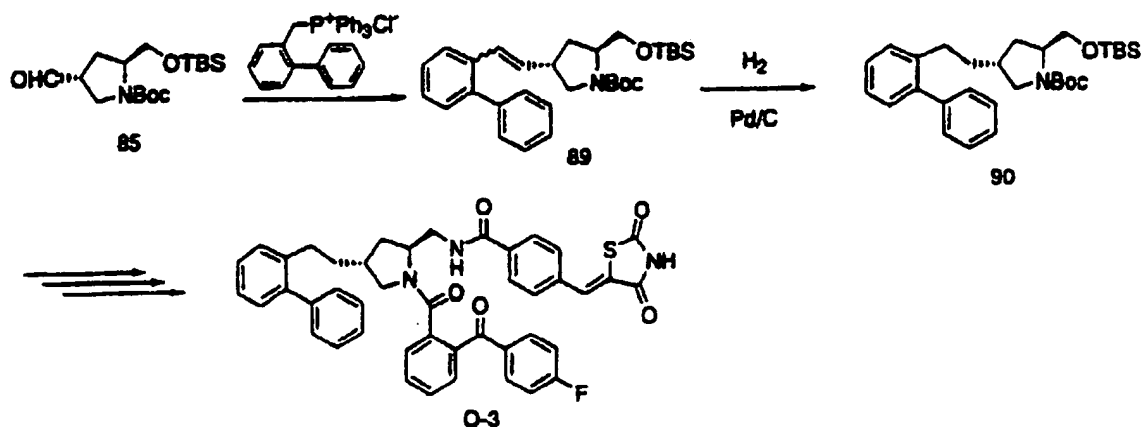
计算值 : 740.2230 实测值 : 740.2213

元素分析 C₄₃H₃₅N₃FSO₆·0.6H₂O

计算值 : C, 69.81; H, 4.73; N, 5.60; F, 2.53; S, 4.27%.

实测值 : C, 70.09; H, 4.78; N, 5.82; F, 2.42; S, 3.94%.

15 实施例 231 (O - 3 法)



(1) 85 → 89

在实施例 230 所述的化合物 (85) 315mg 的乙醇 (10ml) 溶液中, 在室温下加入 2-苯基苄基三苯基磷氯 1.71g、三乙胺 (0.77ml), 加热回流 16 小时。将反应液减压至浓缩, 溶解在醋酸乙酯中, 过滤不要物, 在减压下蒸出溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱精制, 得到目的化合物 (89) 367mg (81%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.55-1.85 (1H), 1.98-2.20 (1H), 2.42-2.67 (1H), 3.04-3.27 (1H), 3.39-3.99 (6H).

5 IR ν_{\max} (CHCl₃) : 3626, 1683cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₁₇H₃₆NO₄Si [M+H]⁺

计算值 : 346.2413 实测值 : 346.2411

(5) 86 \rightarrow 87

10 将上述化合物 (86) 作为原料, 与合成实施例 67 的化合物 (17) 相同地得到化合物 (87)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.02 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.60-1.81 (1H), 1.97-2.15 (1H), 2.63-2.86 (1H), 3.03-3.25 (1H), 3.35-4.00 (6H), 6.95 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.04 (1H, dt, J = 0.9, 7.5Hz), 7.24-7.44 (5H), 7.51 (2H, dd, J = 1.4, 8.3Hz).

15

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1684cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₂₉H₄₄NO₄Si [M+H]⁺

计算值 : 498.3040 实测值 : 498.3032

(6) 87 \rightarrow 88

20 在上述化合物 (87) 300mg 的四氢呋喃 (5ml) 溶液中, 在冰冷下加入氯化四-正丁基铵 (1M 四氢呋喃溶液、0.90ml), 搅拌 30 分钟后, 进而, 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液分配在水-醋酸乙酯中, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 在减压下蒸出溶剂。将得到的粗醇体进行与合成实施例 1 的化合物 (5) 的处理; 得到目的
25 化合物 (88) 223mg (91%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.60-1.98 (2H), 2.58 (1H, m), 2.95-4.06 (7H), 6.95 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.05 (1H, dt, J = 1.2, 7.5Hz), 7.24-7.54 (7H).

30

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 2104, 1685cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₂₃H₂₉N₄O₃ [M+H]⁺

计算值 409.2220 实测值 409.2245

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (5/9x9H, s), 1.47 (4/9x9H, s), 2.34 (4/9x1H, dd, J = 3.3, 7.2Hz), 2.38 (5/9x1H, dd, J = 3.3, 7.2Hz), 2.40-2.61 (1H), 3.17-3.34 (1H), 3.17-3.34 (1H), 3.57-3.79 (1H), 3.75 (3H, s), 3.83-3.98 (1H), 4.34-4.54 (1H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 2250, 1747, 1699cm⁻¹.

(2) 83 \rightarrow 84

在上述化合物 (83) 250mg 的四氢呋喃 (5ml) 溶液中, 在室温下加入硼氢化锂 43mg 搅拌 1 小时。将反应液分配在水-醋酸乙酯中, 用饱和氯化铵水溶液、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下蒸出溶剂。将得到的残渣溶解在二氯甲烷 (5ml) 中, 在冰冷下加入咪唑 134mg 及叔丁基二甲基氯甲硅烷 222mg, 搅拌 1.5 小时。将反应液分配在水-醋酸乙酯中, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下蒸出溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱精制得到目的甲硅烷基体 (84) 263mg (79%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.02 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.16-2.44 (2H), 3.23-4.06 (6H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 2247, 1691cm⁻¹.

(3) 84 \rightarrow 85

将上述化合物 (84) 作为原料, 与合成实施例 161 的化合物 (44) 相同地得到化合物 (85)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.10-2.28 (2H), 3.05-3.32 (1H), 3.43-4.04 (5H), 9.65 (1H, d, J = 2.1Hz).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1727, 1685cm⁻¹.

(4) 85 \rightarrow 86

在上述化合物 (85) 350mg 的四氢呋喃 (5ml) 溶液中, 在冰冷下加入硼氢化钠 58mg, 搅拌 30 分钟。将反应液分配在水-醋酸乙酯中, 用饱和氯化铵水溶液、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下蒸出溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱精制, 得到目的化合物 (86) 323mg (92%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.62-1.85 (2H), 2.38 (2H, quint, J = 7.2Hz), 2.61-2.80 (2H), 2.86 (1H, dd, J = 7.1, 10.7Hz), 3.25 (1H, dd, J = 7.1, 10.7Hz), 3.43 (1H, ddd, J = 4.3, 9.5, 13.8Hz), 3.67 (1H, ddd, J = 3.0, 4.8, 13.8Hz), 4.33-4.47 (1H), 6.99-7.65 (17H), 7.73 (2H, dd, J = 5.4, 9.0Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.25 (1H, t, J = 4.4Hz), 8.85 (1H, br s).

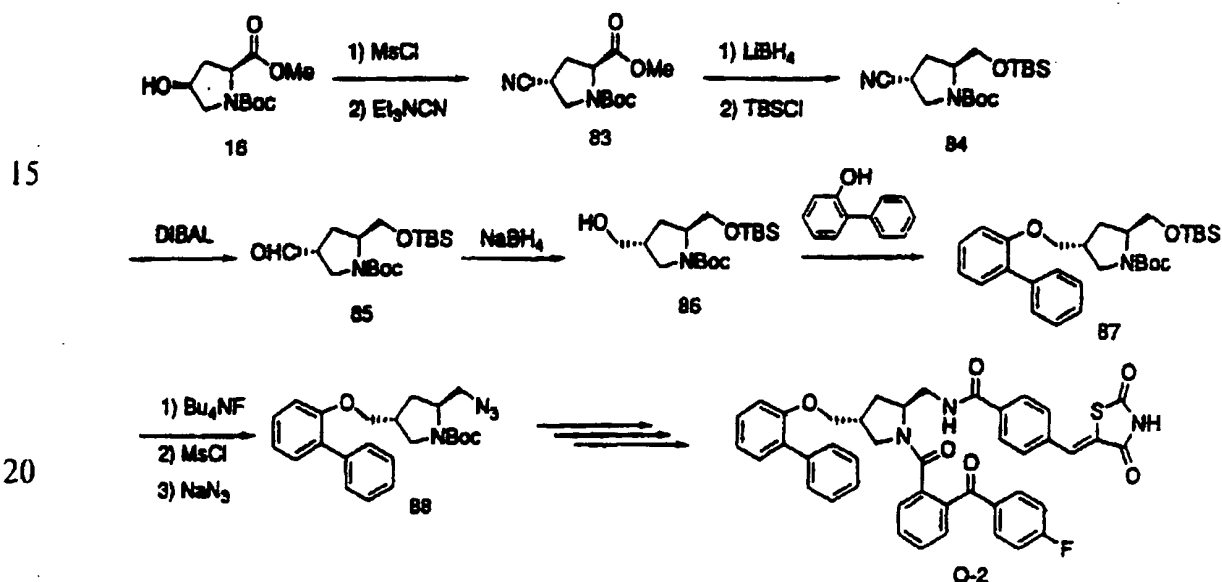
IR ν_{max} (KBr) : 1750, 1708, 1659, 1616cm⁻¹.

元素分析 C₄₃H₃₄N₃FSO₅·0.3H₂O

计算值 : C, 70.82; H, 4.78; N, 5.76; F, 2.61; S, 4.40%.

实测值 : C, 70.87; H, 4.93; N, 5.61; F, 2.32; S, 4.33%.

实施例 230 (O-2 法)



(1) 16 → 83

25 在化合物 (16) 5g 的四氢呋喃 (60ml) 溶液中, 在冰冷下加入三乙胺 (3.69ml) 及甲磺酰氯 (1.89ml), 在相同温度下搅拌 30 分钟。过滤反应液, 在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱精制, 得到甲磺酰体 6.56g (100%)。将由此得到的甲磺酰体 1.0g 溶解在乙腈 (6ml) 中, 在室温下加入氯化四乙基铵 (94%, 1.03g) 后, 在 65

30 °C 下搅拌 4 小时。在冷却反应液, 在水-醋酸乙酯中分配, 用水、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下蒸出溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱精制, 得到目的化合物 (83) 395mg (50%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.23 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.46 (9H, s), 1.55-1.71 (1H), 1.74-1.86 (1H), 2.59-2.77 (2H), 3.40 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.34 (1H, dd, J = 1.5, 9.5Hz), 7.18-7.45 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1788, 1742cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₂₅H₂₉NNaO₅ [M+Na]⁺

计算值 : 446.1943 实测值 : 446.1950

(3) 81 \rightarrow 82

在上述化合物 (81) 500mg 的四氢呋喃 (6ml) 溶液中, 在 - 78
10 $^{\circ}\text{C}$ 下加入硼氢三乙基锂 (1M 四氢呋喃溶液、1.42ml) 在相同温度下
搅拌 30 分钟。在相同温度下, 在其中加入饱和碳酸氢钠水溶液
(1.42ml) 后, 在冰冷下加入 30 % 过氧化氢水 (5 滴) 搅拌 45 分钟。
在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣溶解在氯仿中, 水洗后用无水硫酸镁
干燥, 在减压下蒸出溶剂。将残渣溶解在二氯甲烷 (15ml) 中, 在 -
15 78°C 下加入三乙基甲硅烷 (0.189ml)、三氟化硼乙醚络合物
(0.165ml), 在相同的温度下搅拌 30 分钟后, 再加入三乙基甲硅烷
(0.189ml)、三氟化硼乙醚络合物 (0.165ml), 在相同温度下搅拌
1 小时。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (2ml) 后, 将反应液浸
渍在饱和碳酸氢钠水溶液 - 氯仿中, 用氯仿萃取水层, 合并氯仿, 用无
20 水硫酸镁干燥, 在减压下蒸出溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱精制,
得到目的化合物 (82) 349mg (72 %)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.21 (2/5x3H, t, J = 7.2Hz), 1.23 (3/5x3H, t, J = 7.
2Hz), 1.37 (3/5x9H, s), 1.42 (2/5x9H, s), 1.61-1.89 (2H), 2.28-2.46 (1H), 2.
57-2.97 (3H), 3.40-3.57 (1H), 4.00-4.25 (3H), 7.17-7.45 (9H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1690, 1739cm⁻¹.

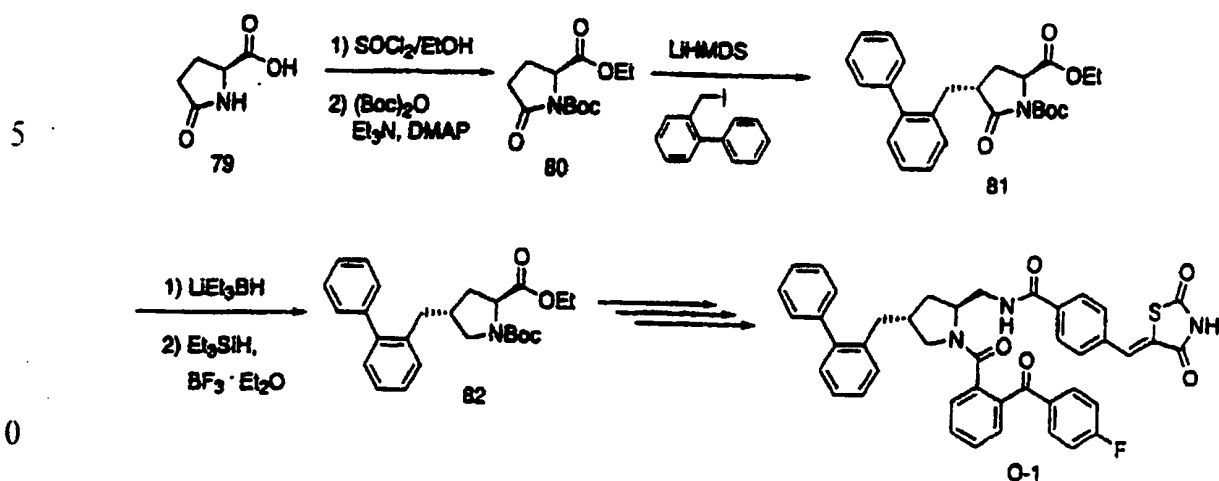
HR-FAB-MS (M/z) : C₂₅H₃₂NO₄ [M+H]⁺

计算值 : 410.2331 实测值 : 410.2341

(4) 82 \rightarrow O - 1

30 将上述化合物 (82) 作为原料, 与从实施例 67 的化合物 (17)
合成化合物 (A - 67) 相同地得到化合物 (O - 1)。

实施例 229 (O 法)



(1) 79 - 80

按照文献 (J. Org. Chem., 1980, 45, 815 - 818) 记载的方法, 将 L-焦谷氨酸 (79) 作成乙酯体。接着, 在室温下, 在 L-焦谷氨酸乙酯 8.85g 的二氯甲烷 (70ml) 溶液中依次加入三乙胺 (4.71ml)、二叔丁基碳酸酯 (15.5ml)、4-二甲基氨基吡啶 4.13g, 搅拌 4 小时。在减压下蒸出溶剂, 将得以的残渣用硅胶柱色谱精制, 得到目的物 (80) 13.73g (92%)。

20 NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.30 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.50 (9H, s), 1.97-2.10 (1H), 2.23-2.27 (3H), 4.24 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.60 (1H, dd, J = 3.0, 9.3Hz).

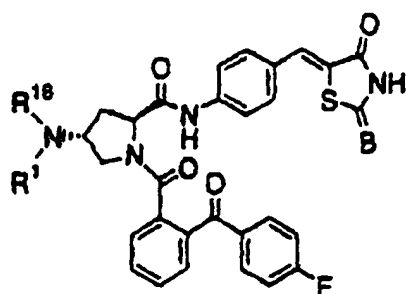
(2) 80 - 81

在上述化合物 (80) 500mg 的四氢呋喃 (10ml) 溶液中, 在 -78 °C 下加入双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (1M 四氢呋喃溶液、2.14ml), 在相同温度下搅拌 1 小时。在其中加入 2-(碘甲基) 联苯基 686mg 的四氢呋喃 (2.5ml) 溶液, 在相同温度下搅拌 1 小时。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液后, 在水-醋酸乙酯中分配, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱精制, 得到目的物的反式体 (81) 576mg (70%) 及非对映异构物的顺式体 190mg (23%)。

25

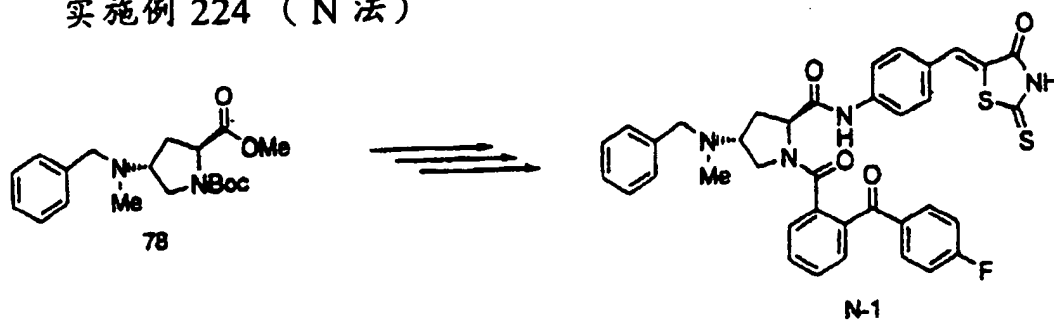
30

表 30



化合物 No.	R ¹	R ¹⁶	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
N-1		Me	S	2.11 (3H, s) 5.03 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.18 (2H, d, J = 8.6Hz) 9.59 (1H, s)
N-2		Me	O	3.29 (1H, d _{AB} , J = 13.5Hz) 3.47 (1H, d _{AB} , J = 13.5Hz) 7.76 (1H, s)
N-3		Me	S	3.30 (1H, d _{AB} , J = 13.2Hz) 3.48 (1H, d _{AB} , J = 13.2Hz) 7.58 (1H, s)
N-4		Et	O	0.78 (3H, t, J = 6.9 Hz) 4.87 (1H, d, J = 7.5 Hz) 9.48 (1H, s)
N-5		Et	S	0.78 (3H, t, J = 6.9 Hz) 4.88 (1H, d, J = 7.8 Hz) 9.50 (1H, s)

实施例 224 (N 法)



(1) 78 \rightarrow N - 1

将上述化合物 (78) 作为初始原料, 将酯分解后, 与实施例 142 或实施例 149 记载相同地合成化合物 (N - 1) 。

10 NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.11 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.22-3.48 (3H), 3.53-3.68 (2H), 5.03 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.18 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.22-7.31 (5H), 7.40 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.49-7.70 (5H), 7.85 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.87 (2H, m), 9.59 (1H, s).

15 IR ν_{max} (KBr) : 3444, 3180, 1702, 1651, 1623, 1595cm⁻¹.

元素分析 C₃₇H₃₁N₄FS₂O₄·0.5H₂O·0.07CHCl₃.

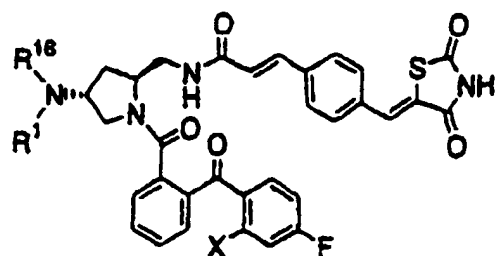
计算值 : C, 63.96; H, 4.64; N, 8.05; F, 2.73; S, 9.21; Cl, 1.07%.

实测值 : C, 63.97; H, 4.76; N, 8.14; F, 2.72; S, 9.07; Cl, 1.11%.

用相同的方法, 从化合物 (N - 2) 合成化合物 (N - 5) 。其

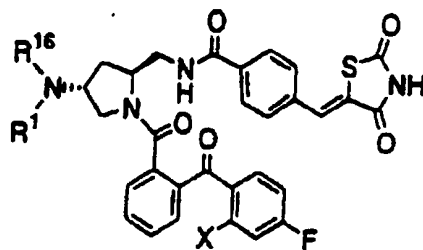
20 结果如表 30 所示。

表 29



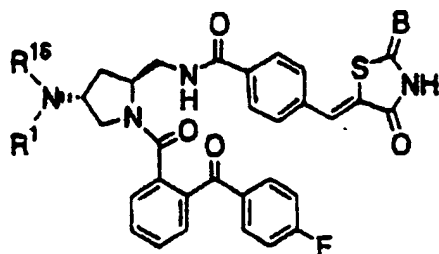
化合物 No.	R ¹	R ¹⁸	X	NMR (CDCl ₃) δ ppm
M-18			H	0.79 (6H, d, J = 6.6 Hz) 0.85 (6H, d, J = 6.6 Hz) 7.74 (1H, s)
M-19			H	3.47 (2H, s) 6.43 (1H, d, J = 15.8 Hz) 7.72 (1H, s)
M-20			H	0.91 (6H, d, J = 6.6 Hz) 5.06 (1H, br s) 7.80 (1H, s)
M-21			F	4.98 (1H, s) 6.45 (1H, d, J = 15.5 Hz) 7.73 (1H, s)

表 28



化合物 No.	R ¹	R ¹⁶	X	NMR (CDCl ₃) δ ppm
M-12		Me	H	4.57 (1H, s) 7.71 (1H, s)
M-13			H	4.98 (1H, s) 7.69 (1H, s)
M-14			H	5.19 (1H, s) 7.70 (1H, s)
M-15			H	0.75 (6H, d, J=6.6 Hz) 0.83 (6H, d, J=6.3 Hz) 7.89 (2H, d, J=8.4 Hz)
M-16		H	H	7.67 (1H, s)
M-17			F	4.95 (1H, s) 7.73 (1H, s) 7.86 (2H, d, J=8.2 Hz)

表 27



化合物 No.	R ¹	R ¹⁶	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
M-1		Me	O	2.08 (3H, s) 7.36 (2H, d, J = 8.5Hz) 7.73 (1H, s)
M-2		Me	S	2.11 (3H, s) 7.34 (2H, d, J = 8.5Hz) 7.50 (1H, s)
M-3			O	3.51 (2H, d _{AB} , J = 13.8Hz) 3.61 (2H, d _{AB} , J = 13.8Hz) 7.73 (1H, s)
M-4			S	0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz) 0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz) 7.84 (2H, d, J = 8.1 Hz)
M-5			O	0.79 (3H, d, J = 6.3 Hz) 0.85 (3H, d, J = 6.6 Hz) 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz)
M-6		Me	O	3.33 (1H, d _{AB} , J = 13.2Hz) 3.45 (1H, d _{AB} , J = 13.2Hz) 7.67 (1H, s)
M-7		Me	S	3.39 (1H, d _{AB} , J = 13.5Hz) 3.51 (1H, d _{AB} , J = 13.5Hz) 7.44 (1H, s)
M-8		Et	O	0.78 (3H, t, J = 6.9 Hz) 3.40 (1H, d _{AB} , J = 14.4 Hz) 3.57 (1H, d _{AB} , J = 14.1 Hz)
M-9			O	0.86 (6H, t, J = 6.9 Hz) 7.85 (1H, t, J = 8.4 Hz)
M-10			O	3.74 (1H, s) 7.68 (1H, s)
M-11			O	0.73 (3H, d _{AB} , J = 3.6 Hz) 0.75 (3H, d _{AB} , J = 3.9 Hz) 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz)

元素分析 $C_{22}H_{22}N_4FSO_5 \cdot 0.4H_2O$

计算值：C, 66.73; H, 4.98; N, 8.19; F, 2.78; S, 4.69%.

实测值：C, 66.67; H, 5.03; N, 8.33; F, 2.59; S, 4.74%.

用相同的方法，从化合物 (M - 2) 合成化合物 (M - 21)。其

5 结果如有 27 ~ 表 29 所示。

(3) 76 → 77

将上述化合物 (76) 作为原料, 与合成实施例 173 的化合物 (55) 相同地得到化合物 (77)。

5 NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 and 1.46(9H, each s), 2.00-2.20 (2H), 3.14-3.35 (1H), 3.60-3.80 (1H), 3.72 and 3.73 (3H, each s), 3.77 (2H, s), 4.30-4.48 (1H), 7.22-7.38 (5H).

IR ν_{\max} (KBr) : 3319, 1747, 1699cm⁻¹.

10 元素分析 C₁₈H₂₆N₂O₄.

计算值 : C, 64.65; H, 7.84; N, 8.38%.

实测值 : C, 64.38; H, 7.84; N, 8.36%.

(4) 77 → 78

15 将上述化合物 (77) 作为原料, 与合成实施例 173 的化合物 (56) 相同地得到化合物 (78)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 and 1.47(9H, each s), 2.11 (3H, s), 2.15-2.28 (2H), 3.12-3.42 (2H), 3.48 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.75-3.91 (1H), 4.33-4.48 (1H), 7.30 (5H, m).

20 IR ν_{\max} (Film) : 1749, 1702, 1397cm⁻¹.

元素分析 C₁₉H₂₆N₂O₄.

计算值 : C, 65.49; H, 8.10; N, 8.04%.

实测值 : C, 65.35; H, 8.13; N, 8.11%.

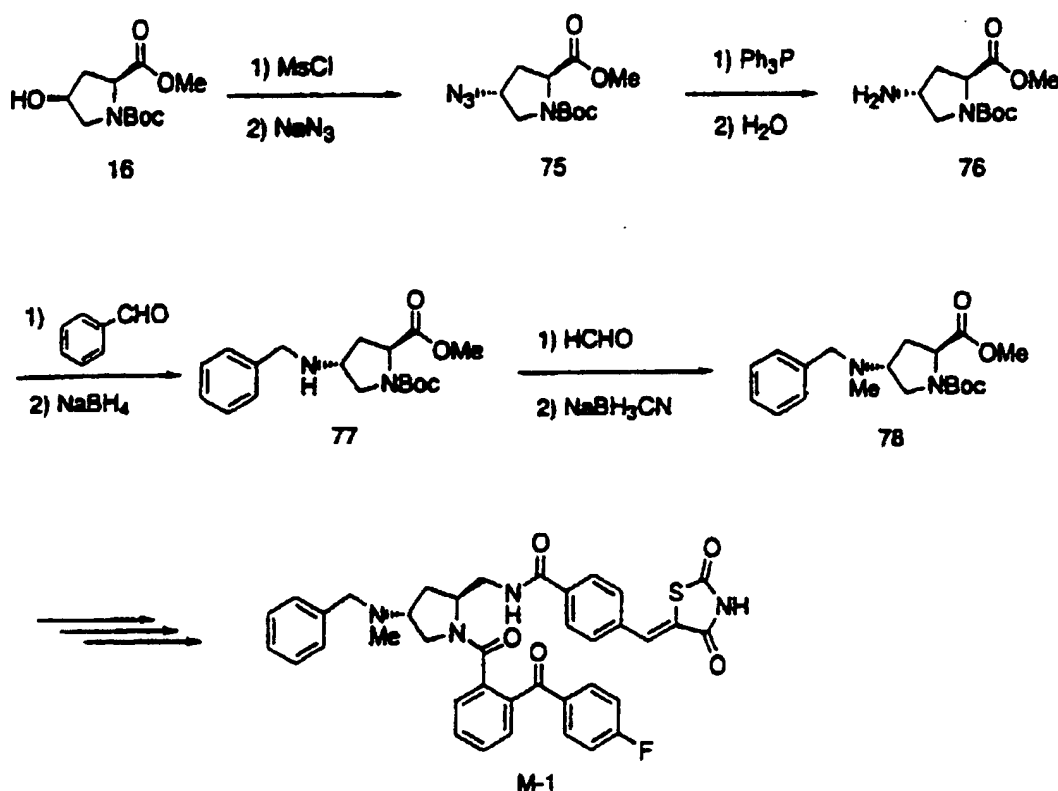
25 (5) 78 → M - 1

将上述化合物 (78) 作为原料, 与从实施例 67 的化合物 (17) 合成化合物 (A - 67) 相同地得到化合物 (M - 1)。

30 NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.08 (3H, s), 2.10-2.30 (2H), 3.22-3.87 (7H), 4.72 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.5Hz), 7.17-7.32 (5H), 7.61 (1H, dt, J = 1.8, 7.2Hz), 7.73 (1H, s), 7.78 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.24 (1H, t, J = 4.5Hz).

IR ν_{\max} (KBr) : 3400, 1749, 1707, 1656, 1662, 1596cm⁻¹.

实施例 203 (M 法)



(1) 16 → 75

将化合物 (16) 作为初始原料, 与合成实施例 1 的化合物 (5) 相同地合成化合物 (75)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 and 1.47(9H, each s), 2.18 (1H, m), 2.33 (1H, m), 3.42-3.74 (2H), 3.74 and 3.75 (3H, each s), 4.19 (1H, m), 4.30-4.46 (1H).

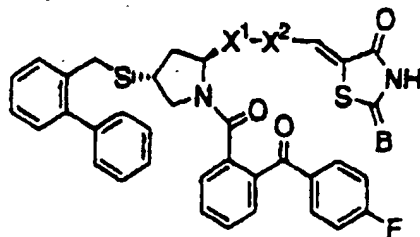
(2) 75 → 76

在上述化合物 (75) 9.25g (34.22mmol) 的四氢呋喃 (130ml) 溶液中加入三苯基膦 9.0g (34.31mmol), 在室温下搅拌 2 天。在其中加入水 (20ml), 加热回流 1 小时后, 用醋酸乙酯稀释, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1) 精制, 得到化合物 (76)

8.79g (> 100%)。

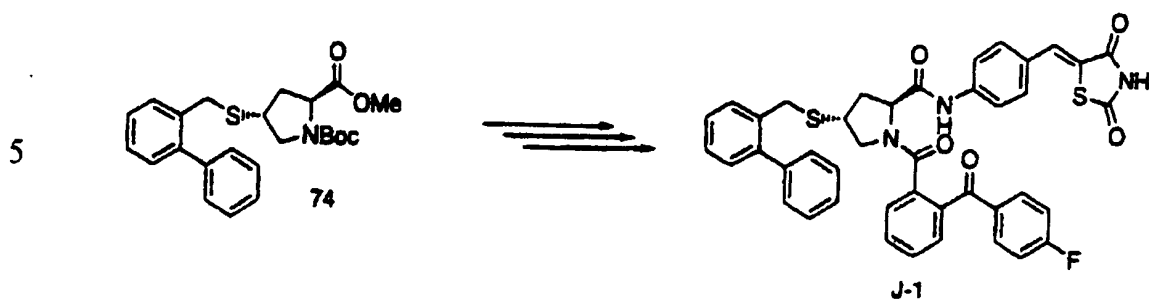
NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 and 1.46(9H, each s), 1.90-2.19 (2H), 3.06-3.23 (1H), 3.62-3.78 (2H), 3.73 (3H, s), 4.32-4.46 (1H).

表 26



化合物 No.	$-X^1-X^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
J-1		O	3.70 (2H, s) 7.81 (1H, s)
J-2		S	3.70 (2H, s) 7.59 (1H, s)
J-3		O	3.71 (2H, s) 6.97 (1H, d, J = 4.2Hz) 7.91 (1H, s)
J-4		S	(DMSO-d ₆) 3.76 (2H, s) 6.84 (1H, d, J = 4.0Hz) 7.83 (1H, s)
J-5		O	3.61-3.73 (3H) 6.82-6.91 (1H) 7.80-7.87 (2H)
J-6		S	3.60-3.73 (3H) 6.68-6.74 (1H) 7.79-7.87 (2H)
J-7		S	3.71 (2H, s) 7.53 (1H, s)

实施例 196 (J - 2 法)



(1) 74 → J - 1

10 将上述化合物 (74) 作为初始原料, 将酯水解后, 与实施例 142 或实施例 149 记载相同地合成化合物 (J - 1)。

15 NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.04 (1H, td, J = 8.4, 13.2Hz), 2.58 (1H, ddd, J = 3.6, 6.3, 13.2Hz), 3.08 (1H, dd, J = 6.9, 10.8Hz), 3.26 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 6.9, 10.8Hz), 3.70 (2H, s), 4.89 (1H, dd, J = 3.6, 8.4Hz), 7.12-7.86 (21H), 7.81 (1H, s), 8.89 (1H, br s), 9.43 (1H, br s).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 3393, 3182, 1745, 1704, 1652, 1516, 1414cm⁻¹.

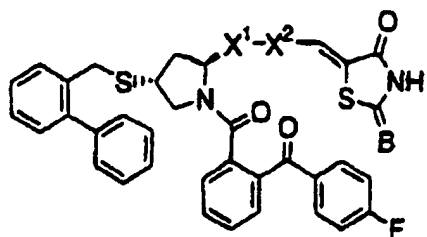
元素分析 C₄₂H₃₂N₃FS₂O₅·0.2H₂O

计算值 : C, 67.67; H, 4.38; N, 5.64; F, 2.55; S, 8.60%.

20 实测值 : C, 67.65; H, 4.57; N, 5.82; F, 2.35; S, 8.36%.

用相同方法从化合物 (J - 2) 合成化合物 (J - 6)。其结果如表 26 所示。

表 2 5



化合物 No.	$-X^1-X^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
I-3		O	3.69 (2H, m) 6.26 (1H, m)
I-4		S	3.69 (2H, m) 6.26 (1H, m)
I-5		O	3.65 (1H, d _{AB} , J = 12.9 Hz) 3.68 (1H, d _{AB} , J = 12.9 Hz) 7.90 (1H, s)
I-6		S	3.65 (1H, d _{AB} , J = 13.0 Hz) 3.68 (1H, d _{AB} , J = 13.0 Hz) 7.06 (2H, t, J = 8.4 Hz) 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz)
I-7		O	3.66 (2H, m) 7.89 (1H, s)
I-8		S	3.67 (2H, m) 7.67 (1H, s)
I-9		O	3.66 (1H, d _{AB} , J = 12.9 Hz) 3.71 (1H, d _{AB} , J = 12.9 Hz) 7.69 (1H, s)
I-10		S	3.66 (1H, d _{AB} , J = 12.9 Hz) 3.71 (1H, d _{AB} , J = 12.9 Hz) 7.54 (1H, s)

(2) 74 → I - 3

将化合物 (74) 作为初始原料, 用与实施例 186 记载的相同方法, 合成化合物 (I - 3)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.90 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.90-3.08 (2H), 3.25-3.4
5 0 (2H), 3.60-3.75 (1H), 3.69 (2H, m), 4.30 (1H, m), 6.26 (1H, m), 7.10-8.0
0 (22H), 9.46 (1H, s).

IR ν_{max} (Nujol) : 1749, 1710, 1597, 1160cm⁻¹.

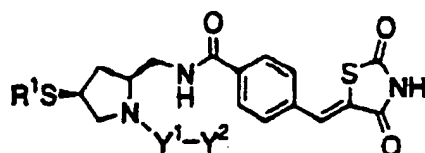
元素分析 C₄₂H₂₄N₃FS₃O₈·0.5H₂O

10 计算值 : C, 62.98; H, 4.40; N, 5.25; F, 2.37; S, 12.01%.

实测值 : C, 63.21; H, 4.61; N, 5.27; F, 2.34; S, 11.81%.

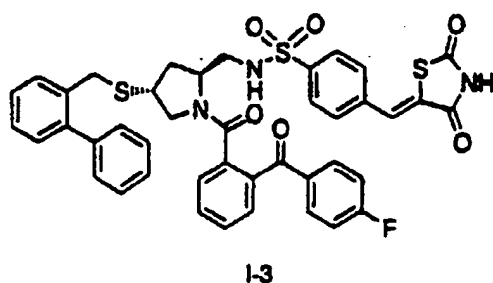
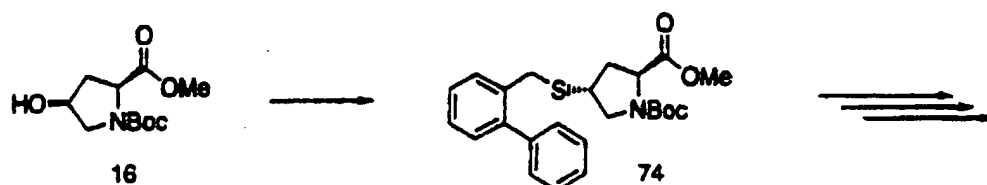
用相同的方法从化合物 (I - 4) 合成 (I - 10) 其结果如表 25 所示。

表 24



化合物 No.	R¹	-Y¹-Y²	NMR (CDCl₃) δ ppm
I-1			3.65 (1H, d _{AB} , J = 12.9 Hz) 3.70 (1H, d _{AB} , J = 12.9 Hz) 7.73 (1H, s)
I-2			3.67 (2H, s) 7.75 (1H, s) 7.90 (2H, d _{AB} , J = 8.2 Hz)

实施例 188 (I-2 法)



(1) 16 → 74

将化合物 (16) 作为原料, 与实施例 186 记载的相同, 合成化合物 (74)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.39 and 1.44 (9H, each s), 1.90-2.13 (2H), 3.03-3.28 (2H), 3.55-3.76 (1H), 3.71 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.22-7.48 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1745, 1692, 1401 cm⁻¹.

[α]_D = -9.6° (t = 23°C, c = 1.012, CHCl₃)

元素分析 C₂₄H₂₃NSO₄ · 0.1C₆H₆

计算值 : C, 67.87; H, 6.85; N, 3.22; S, 7.36%.

实测值 : C, 67.86; H, 6.95; N, 3.33; S, 7.23%.

(8) 72 → 73

将上述化合物 (72) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (10) 相同地得到盐酸盐 (73)。

熔点: 201 - 203 °C

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.50 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.79 (2H, s), 7.22 (1H, m), 7.30-7.52 (8H), 7.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.02 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 9.18 (1H, br s), 9.55 (1H, br s), 12.54 (1H, br s).
- 10 IR ν_{max} (KBr): 3373, 2915, 2723, 1750, 1702, 1644, 1610, 1540, 1320, 1289, 1156 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}_2\text{ClO}_3 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 60.00; H, 5.14; N, 7.24; Cl, 6.11; S, 11.05%.

- 15 实测值: C, 60.02; H, 5.28; N, 7.42; Cl, 5.97; S, 11.03%.

(9) 73 → I - 1

将上述盐酸盐 (73) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (A - 1) 相同地得到化合物 (I - 1)。从醋酸乙酯 - 己烷再沉淀用己烷洗涤。

- 20 NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.52 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.93 (1H, t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.09 (1H, m), 3.29 (1H, dd, $J=6.7, 10.4\text{Hz}$), 3.44 (1H, m), 3.65 (1H, d_{AB} , $J=12.9\text{Hz}$), 3.70 (1H, d_{AB} , $J=12.9\text{Hz}$), 3.83 (1H, m), 4.41 (1H, m), 7.06-7.45 (13H), 7.52-7.67 (3H), 7.73 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.88 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.30 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$).
- 25 IR ν_{max} (KBr): 3395, 1749, 1708, 1658, 1621, 1597, 1283, 1150 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{C}_6\text{H}_{14} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 68.03; H, 4.86; N, 5.38; F, 2.43; S, 8.22%.

实测值: C, 68.02; H, 5.05; N, 5.63; F, 2.52; S, 8.22%.

用相同的方法合成化合物 (I - 2)。其结果如表 24 所示。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.30 (1H, m), 1.45 (9H, s), 2.12 (1H, m), 2.83-3.00 (2H),
3.50-3.65 (3H), 3.73 (1H, d_{AB}, J=12.7Hz), 3.76 (1H, d_{AB}, J=12.7Hz), 3.85 (1H, m),
4.91 (1H, br s), 7.22-7.49 (9H).

5 (5) 69 \rightarrow 70

将上述化合物 (69) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (5) 相同地得到化合物 (70)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.69 (1H, m), 2.15 (1H, br s), 2.86-3.08 (2H),
3.25-3.90 (6H), 7.22-7.50 (9H).

10 IR ν max (CHCl₃) : 2105, 1685, 1397cm⁻¹.

元素分析 C₂₃H₂₈N₄SO₂

计算值 : C, 65.07; H, 6.65; N, 13.20; S, 7.55%.

实测值 : C, 64.95; H, 6.67; N, 13.16; S, 7.54%.

15 (6) 70 \rightarrow 71

将上述化合物 (70) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (8) 相同地得到化合物 (71)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.30-1.60 (3H), 1.45 (9H, s), 2.20 (1H, m), 2.76-3.06 (4H),
3.55-3.95 (4H), 7.22-7.49 (9H).

20

(7) 71 \rightarrow 72

将上述化合物 (71) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (9) 相同地得到化合物 (72)。从醋酸乙酯-己烷再沉淀, 用己烷洗涤。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.48 (10H, s), 2.33 (1H, m), 2.91-3.01 (2H), 3.41 (1H, m),
25 3.66 (2H, m), 3.75 (1H, d_{AB}, J=13.2Hz), 3.77 (1H, d_{AB}, J=13.2Hz), 4.04 (1H, m),
7.22-7.50 (9H), 7.53 (2H, d, J=8.2Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.2Hz), 8.66
(1H, br s).

IR ν max (KBr) : 3396, 3116, 1751, 1709, 1664, 1610, 1540, 1405, 1161cm⁻¹.

30 元素分析 C₃₄H₃₅N₃S₂O₅·0.05C₆H₁₄·0.8H₂O

计算值 : C, 63.53; H, 5.80; N, 6.48; S, 9.89%.

实测值 : C, 63.43; H, 6.05; N, 6.73; S, 9.91%.

(2) 66 → 67

在上述化合物 (21) 10.10g (31.23mmol) 的 N,N - 二甲基甲酰胺 (31ml) 溶液中, 在 60 °C 下加入硫代醋酸钾 4.4g (38.53mmol), 在相同温度下搅拌 3 小时。冷却后将反应混合物用醋酸乙酯 (200ml) 稀释, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅及柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 得到 7.10g (75.0%) 的目的物 (67)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 (3/5x9H, s), 1.46 (2/5x9H, s), 1.97 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, m), 4.29 (3/5x1H, t, J=7.4Hz), 4.37 (2/5x1H, t, J=7.4Hz).

(3) 67 → 68

在上述化合物 (67) 7.10g (23.40mmol) 的甲苯 (25ml) 溶液中, 在 - 25 °C 下用 10 分钟滴入 1M - 甲醇钠 (甲醇溶液) 25ml, 在相同温度下搅拌 15 分钟。接着, 在 - 25 °C 下加入 2 - 苯基苄基碘 8.0g (27.20mmol) 的甲苯 (15ml) 溶液, 回到室温搅拌 1.5 小时。将反应混合物注入到冰水 (100ml) 中用醋酸乙酯 (300ml) 萃取。用水、饱和食盐水依次洗涤醋酸乙酯, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 5 : 2) 精制, 得到 9.92g (99.1%) 的目的物 (68)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.39 (3/5x9H, s), 1.44 (2/5x9H, s), 1.76 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.59-3.19 (2H), 3.53-3.80 (1H), 3.70 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.15 (3/5x1H, t, J=7.9Hz), 4.21 (2/5x1H, t, J=7.9Hz), 7.22-7.48 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1750, 1692, 1403cm⁻¹.

元素分析 C₂₄H₂₉NSO₄·0.1H₂O

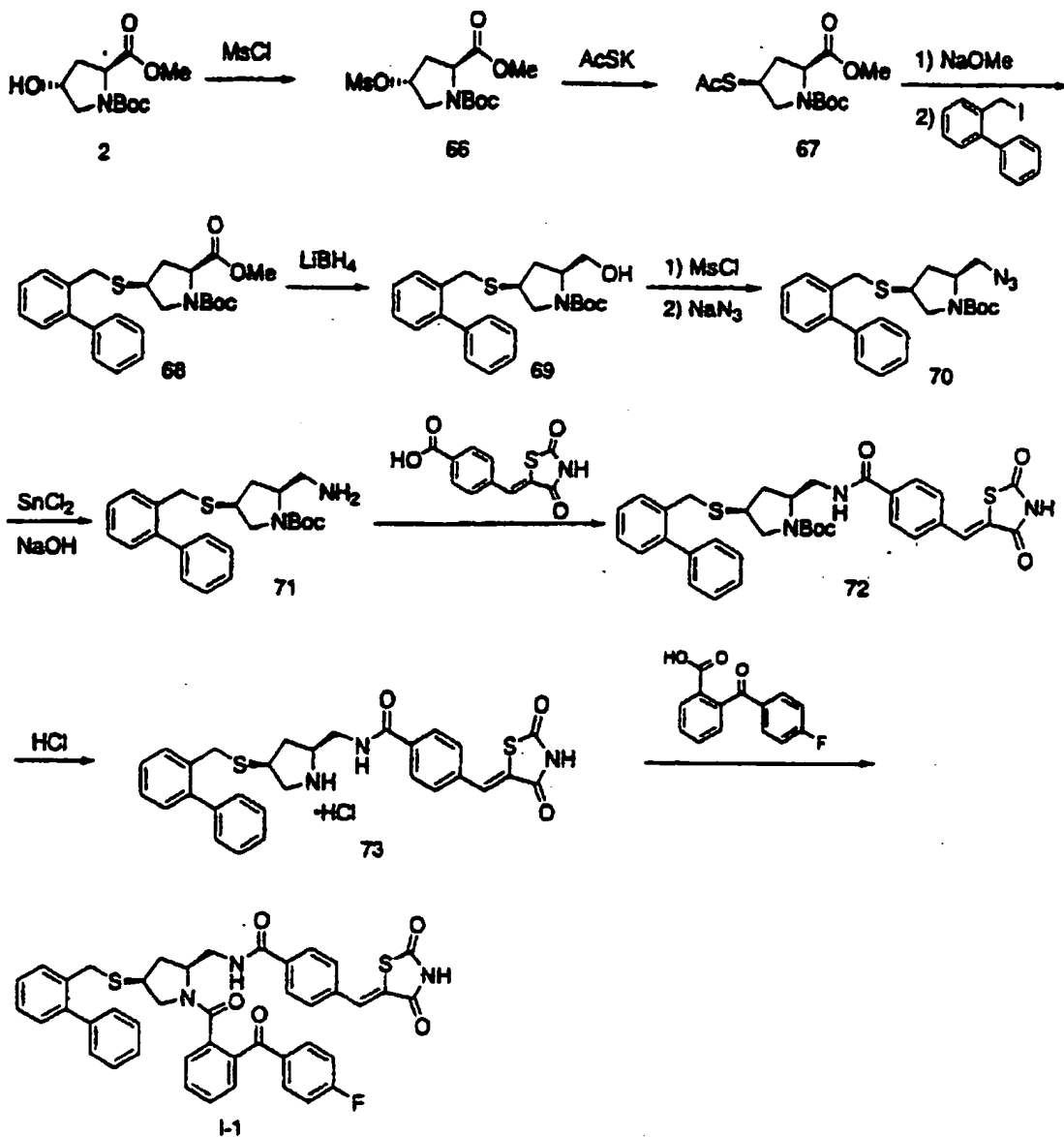
计算值 : C, 67.14; H, 6.85; N, 3.26; S, 7.47%.

实测值 : C, 67.00; H, 6.88; N, 3.33; S, 7.48%.

(4) 68 → 69

将上述化合物 (68) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (4) 相同地得到化合物 (69)。

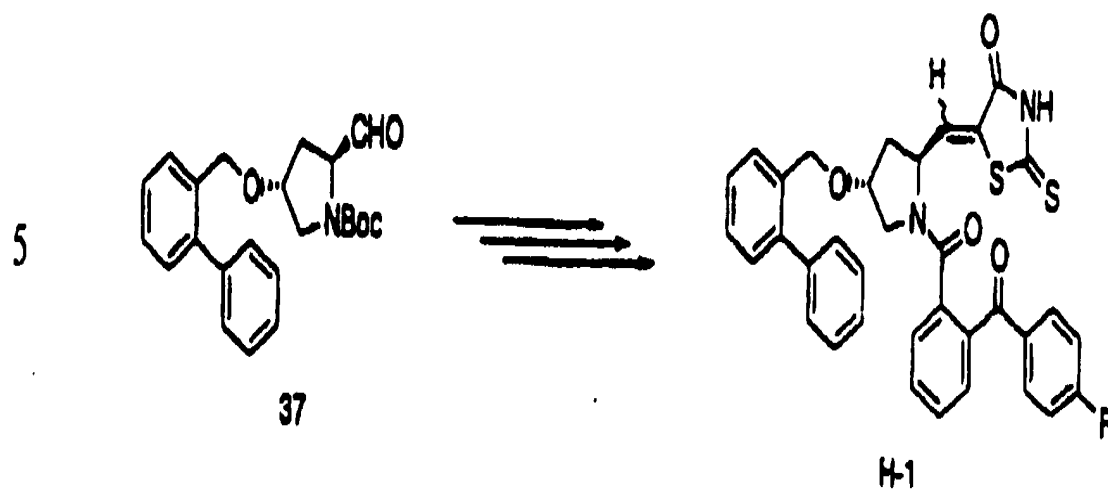
实施例 186 (I - 1 法)



(1) 2 → 66

在实施例 1 所记载的 N - Boc - 4 - 羟基 - L - 脯氨酸甲酯 (2) 10.60g (43.22mmol) 的四氢呋喃 (80ml) 溶液中, 在冰冷下一边搅拌; 一边加入甲磺酰氯 5.45g (47.58mmol), 接着, 在相同温度下加入三乙胺 4.82g (47.63mmol) 搅拌 3 小时。在反应混合物中加入醋酸乙酯 (100ml) 过滤不溶物, 在减压下浓缩滤液, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到 10.20g (73.0%) 的目的物 (66)。

实施例 185 (H 法)



10 将化合物 (37) 作为原料, 与从实施例 58 的化合物 (14) 合成
化合物 (A-58) 相同地得到化合物 (H-1)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.72(1H, d, J = 14.0Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.7, 14.

0Hz), 3.82-4.50 (4H), 4.19 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.29 (1H, d_{AB}, J = 11.3

Hz), 6.56 (1H, s), 6.80-7.90 (16H), 8.09 (1H, s), 8.95 (1H, s).

15 IR ν_{\max} (Nujol) : 3465, 1709, 1637, 1599cm⁻¹.

FAB-MS (M/z) : 623([M+H]⁺)

元素分析 C₃₅H₂₇N₂FS₂O₄·0.2CH₃CO₂C₂H₅

计算值 : C, 67.15; H, 4.50; N, 4.37; F, 2.97; S, 10.01%.

实测值 : C 67.11; H 4.64; N 4.45; F 2.79; S 10.04%

(3) 65 → G - 10

将上述化合物 (65) 作为原料, 与从实施例 151 的化合物 (34) 合成化合物 (C - 1) 相同地合成化合物 (G - 10)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.95-2.13(2H), 3.07 (1/10x3H, s), 3.26 (9/10x3H, s),
 3.32-3.40 (1H), 3.62 (1H, dd, J = 5.0, 11.4Hz), 4.10-4.17 (1H), 4.27 (1H,
 d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.35 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.54-4.65 (1H), 7.03 (2H, t,
 J = 8.6Hz), 7.21-7.63 (17H), 7.74-7.82 (2H), 7.75 (1H, s), 8.70 (1/10x1H,
 s), 8.80 (9/10x1H, s).

IR ν_{max} (KBr) : 3439, 1747, 1707, 1662, 1636, 1598cm⁻¹.

元素分析 C₄₃H₃₄N₃FSO₆·0.5H₂O

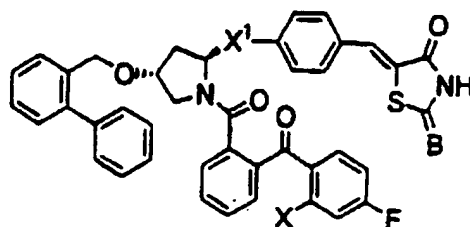
计算值 : C, 68.97; H, 4.71; N, 5.61; F, 2.54; S, 4.28%.

实测值 : C, 69.00; H, 4.83; N, 5.58; F, 2.34; S, 4.38%.

用相同的方法合成化合物 (G - 11) ~ 化合物 (G - 13) 。其

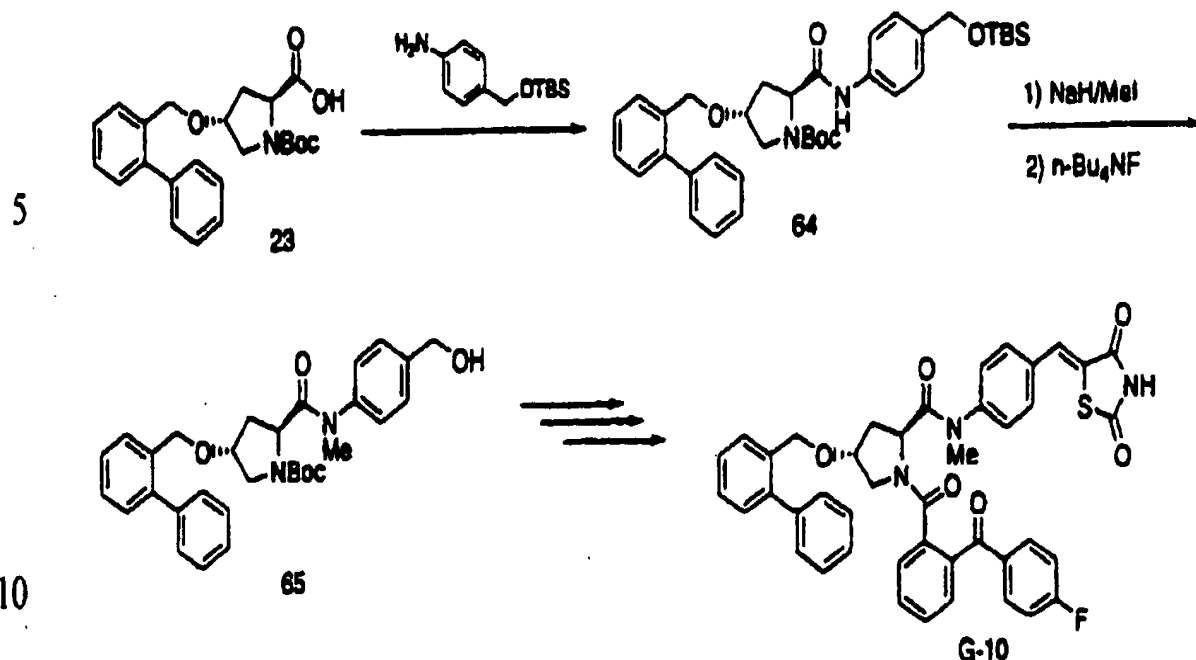
结果如表 23 所示。

表 23



化合物 No.	-X'-	X	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
G-10		H	O	4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.75 (1H, s)
G-11		H	S	4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.38 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.54 (1H, s)
G-12		F	S	4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 7.58 (1H, s)
G-13		H	O	3.22 (3H, s) 4.19 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.29 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.67 (1H, s)

实施例 181 (G - 3 法)



(1) 23 → 64

将化合物 (23) 520mg (1.31mmol) 和 4 - 氨基苄基醇的叔丁基二甲基甲硅烷醚 315mg (1.33mmol) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (9) 相同地得到化合物 (64) 380mg (47%)。

15

NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.08 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.47 (9H, br s), 1.97 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.42 (2H, br s), 4.12 (1H, m), 4.25-4.58 (3H), 4.69 (2H, s), 7.22-7.52 (9H), 9.29 (1H, br s).

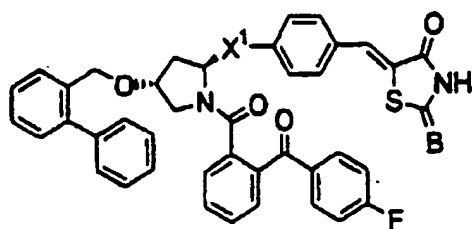
20

(2) 64 → 65

将上述化合物 (64) 380mg (0.616mmol) 作为原料, 与合成实施例 172 的化合物 (53) 相同地得到 N - 甲基体 360mg (93%)。将其溶解在四氢呋喃 (6ml) 中, 加入 1N 氯化四 - 正丁基铵的四氢呋喃溶液 (0.6ml), 在室温下搅拌 4 小时。用醋酸乙酯稀释反应液, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下蒸出溶剂, 得到粗

25

表 2 2



化合物 No.	-X'-	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
G-1		O	4.35 (2H, s) 7.69 (1H, s)
G-2		S	4.22 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 7.61 (1H, s)
G-3		O	4.22 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.82 (1H, s)
G-4		S	(DMSO-d ₆) 4.32 (2H, s) 7.61 (1H, s)
G-5		S	2.04 (3H, s) 4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz)
G-6		O	(DMSO-d ₆) 4.32 (2H, s) 7.78 (1H, s)
G-7		O	2.04 (3H, s) 4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz)
G-8		S	4.32 (2H, s) 4.66 (2H, s)
G-9		O	4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.70 (1H, s)

(5) 63 → G - 4

在上述化合物 (63) 209.3mg (0.249mmol) 的醋酸乙酯 (2ml) 溶液中加入 4 当量盐酸醋酸乙酯溶液 (2ml), 在室温下搅拌 1 小时。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用醋酸乙酯洗涤, 得到化合物 (G - 4) 115.9mg (59.8%)。

NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 1.89-2.02 (1H), 2.08-2.19(1H), 2.93-3.18 (2H), 3.24-3.36 (1H), 3.55 (1H, dd, $J = 3.8, 11.4\text{Hz}$), 3.95-4.03 (1H), 4.11-4.41 (3H), 4.32 (2H, s), 7.21-7.43 (10H), 7.43-7.77 (12H), 9.32 (1H, br s).

10 IR ν_{max} (KBr) : 1744, 1704, 1656, 1597 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{FSClO}_5 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C, 66.19; H, 5.04; N, 5.38; F, 2.43; S, 4.11; Cl, 4.54%.

实测值 : C, 65.91; H, 5.28; N, 5.33; F, 2.76; S, 4.09; Cl, 4.63%.

(5) G - 4 → G - 5

15 在上述化合物 (G - 4) 72.8mg (0.0935mmol) 的吡啶 (0.5ml) 溶液中加入无水醋酸 (0.5ml) 在室温下搅拌 20 小时。用醋酸乙酯稀释反应液, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到的残渣, 用分取薄层色谱 (氯仿 : 甲醇 = 30 : 1) 精制, 得到化合物 (G - 5) 66mg (90.0%)。

20 NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.50-1.80 (1H), 1.96-2.25(1H), 2.04 (5/7x3H, s), 2.25 (2/7x3H, s), 3.18-3.32 (2H), 3.40-3.65 (2H), 3.88-3.96 (2/7x1H), 3.88-3.96 (5/7x1H), 4.23-4.85 (5H), 7.03 (2H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.17-7.61 (18H), 7.74-7.83 (2H), 10.18 (5/7x1H, s), 10.30 (2/7x1H, s).

25 IR ν_{max} : 3444, 3185, 1718, 1636, 1597 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_5 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C, 68.01; H, 4.97; N, 5.29; F, 2.39; S, 8.07%.

实测值 : C, 68.06; H, 4.97; N, 5.36; F, 2.34; S, 7.82%.

用相同的方法, 合成化合物 (G - 6) ~ 化合物 (G - 9)。其

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (9H, br s), 1.76-2.10 (2H), 2.70-3.53 (3H), 3.78-4.71 (9H), 5.70 (2/3x1H, br s), 5.76 (1/3x1H, br s), 6.71-7.46 (21H), 6.91 (2H, t, J = 8.8Hz).

5 IR ν_{\max} (KBr) : 1771, 1736, 1688, 1611cm⁻¹.

元素分析 C₄₅H₄₇N₂FO₆·0.7H₂O

计算值 : C, 72.70; H, 6.56; N, 3.77; F, 2.56%.

实测值 : C, 72.65; H, 6.64; N, 3.67; F, 2.73%.

(5) 61 → 62

10 将上述化合物 (61) 作为原料, 使用 3 摩尔当量的 Dess - Martin 试剂, 与合成实施例 151 的化合物 (35) 相同地处理, 得到化合物 (62)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.37 (2/3x9H, s), 1.46 (1/3x9H, s), 1.96-2.10 (2H),

3.00-3.44 (4H), 3.93-4.09 (1H), 4.25 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.32 (1H, d_{AB},

15 J = 11.1Hz), 4.20-4.72 (3H), 7.01 (2H, t, J = 8.5Hz), 7.22-7.57 (15H), 7.

70-7.92 (4H), 9.94-10.05 (1H).

IR ν_{\max} (KBr) : 1693, 1665, 1633, 1598cm⁻¹.

元素分析 C₄₅H₄₅N₂FO₆

20 计算值 : C, 74.36; H, 5.96; N, 3.86; F, 2.61%.

实测值 : C, 74.09; H, 5.95; N, 3.86; F, 2.63%.

(4) 62 → 63

将上述化合物 (62) 作为原料, 与合成实施例 58 的化合物 (15) 相同地得到化合物 (63)。

25 NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.38 (2/3x9H, s), 1.49 (1/3x9H, s), 1.90-2.13 (2H),

3.04-3.45(4H), 3.98-4.12 (1H), 4.21-4.75 (5H), 7.02 (2H, t, J = 8.5Hz), 7.2

0-7.56 (18H), 7.70-7.85 (2H), 10.40 (1H, br s).

IR ν_{\max} (KBr) : 1719, 1693, 1663, 1635, 1598cm⁻¹.

30 元素分析 C₄₅H₄₄N₂FS₂O₆·0.3CHCl₃

计算值 : C, 66.09; H, 5.09; N, 4.79; F, 2.16; S, 7.31; Cl, 3.63%.

实测值 : C, 66.02; H, 5.06; N, 4.79; F, 2.20; S, 7.17; Cl, 3.67%.

(2) 58 → 59

将化合物 (58) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (8) 相同地合成化合物 (59)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.89 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.61 (1H, dd, J = 4.2, 12.9Hz), 2.94 (1H, dd, J = 5.4, 12.9Hz), 3.30 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.25 (1H, d_{AB}, J = 11.4Hz), 4.33 (1H, d_{AB}, J = 11.4Hz), 4.41 (1H, m), 7.07-7.86(17H).

IR ν_{\max} (CHCl₃) : 1661, 1624, 1598cm⁻¹.

(3) 59 → 60

在上述化合物 (59) 1.43g (2.81mmol) 的苯 (20ml) 溶液中, 加入 4-甲氧基羰基苯甲醛 461mg (2.81mmol), 进行与合成实施例 174 的化合物 (55) 相同地处理, 得到氨基醇。将其溶解在氯仿 (10ml) 中, 冰冷下加入二叔丁基碳酸酯 674mg (3.09mmol) 的氯仿 (5ml) 溶液, 在相同温度下搅拌 2 小时后, 进而, 在室温下搅拌 2 小时。用醋酸乙酯稀释反应液, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 得到化合物 (60) 1.62g (76.2%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.33-1.50 (9H), 1.75-2.12 (2H), 2.71-3.59 (4H), 3.80-4.05 (4H), 4.16-4.95 (5H), 5.66-5.80 (1H, m), 6.78-7.50 (18H), 6.91 (2H, t, J = 8.8Hz), 8.02 (2H, t, J = 8.8Hz).

IR ν_{\max} (KBr) : 1720, 1692, 1613cm⁻¹.

元素分析 C₄₆H₄₇N₂FO₇

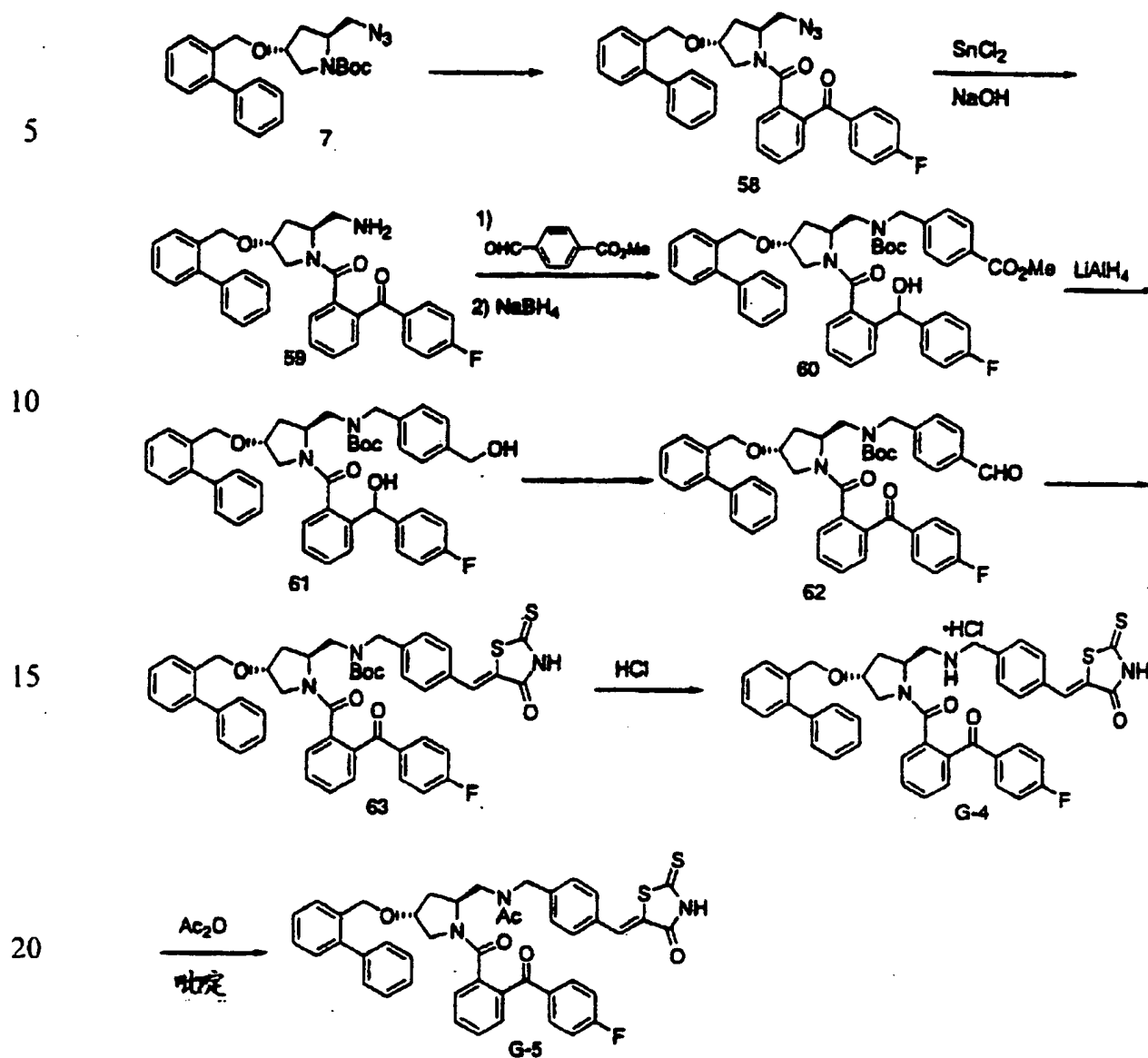
计算值 : C, 72.80; H, 6.24; N, 3.69; F, 2.50%.

实测值 : C, 72.81; H, 6.26; N, 3.74; F, 2.29%.

(4) 60 → 61

将上述化合物 (60) 作为原料, 与合成实施例 174 的化合物 (57) 相同地得到化合物 (61)

实施例 175



(1) 7 → 58

将化合物 (7) 作为原料, 与从实施例 1 的化合物 (9) 合成化合物 (A-1) 相同地合成化合物 (58)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.02 (2H, m), 3.31 (1H, dd, J = 2.8, 12.4Hz), 3.38 (2H, d, J = 3.4Hz), 3.67 (1H, dd, J = 5.2, 12.4Hz), 3.99 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.40 (1H, m), 7.04-7.87(17H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 2106, 1730, 1663, 1630, 1598cm⁻¹.

(3) 56 → 57

在上述化合物 (56) 377.5mg (0.693mmol) 的四氢呋喃 (4ml) 溶液中, 在冰冷下加入氢化锂铝 52.6mg (1.386mmol), 在相同温度下搅拌 1 小时。在反应液中加入甲醇 (0.5ml) 搅拌 15 分钟后, 分配到水-醋酸乙酯中, 用水、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到化合物 (57) 351mg (98%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, br s), 1.86 (1H, br s), 1.93-2.07 (2H), 2.16-2.29 (4H), 2.47-2.67 (1H), 3.20-3.66 (4H), 3.82-4.16 (2H), 4.32 (2H, br s), 4.63 (2H, s), 7.23-7.51 (13H).

IR ν_{max} (Film) : 3445, 1737, 1693, 1599cm⁻¹.

元素分析 C₃₂H₄₀N₂O₄·0.2H₂O

计算值: C, 73.87; H, 7.83; N, 5.98%.

实测值: C, 73.60; H, 8.02; N, 5.71%.

(4) 57 → G - 2

将上述化合物 (57) 作为原料, 与从实施例 151 的化合物 (34) 合成化合物 (C - 1) 相同地得到化合物 (G - 2)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.85-1.97 (1H, m), 2.07-2.34 (4H), 2.42-2.70 (1H), 3.19-4.05 (6H), 4.22 (1H, d_{AB}, J = 11.2Hz), 4.30 (1H, d_{AB}, J = 11.2Hz), 4.32-4.45 (1H), 7.08 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.23-7.60 (16H), 7.61 (1H, s), 7.75-7.85 (2H).

IR ν_{max} (KBr) : 3432, 1718, 1660, 1632, 1597cm⁻¹.

元素分析 C₃₂H₄₀N₂O₄·0.2H₂O

(1) 8 → 55

在化合物(8) 3.135g (8.197mmol) 的苯 (30ml) 溶液中加入 4-甲氧基羰基苯甲醛 1.35g (8.224mmol), 一边除去产生的水; 一边加热回流 3 小时。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣溶解在甲醇 (20ml) 中, 在冰冷下, 加入硼氢化钠 (400mg) 搅拌 1 小时。将反应液分配在水-醋酸乙酯中, 用水、饱和食盐水依顺洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。用减压蒸出溶剂, 得到化合物 (55)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (9H, s), 1.53-2.13 (3H), 2.65-2.80 (2H), 3.29 (1H, dd, J = 4.8, 11.6Hz), 3.39-3.77 (1H), 3.78-4.10 (4H), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, br s), 7.25-7.51 (11H), 7.98 (2H, d, J = 8.2Hz).

IR ν_{max} (Film) : 1720, 1692, 1611cm⁻¹.

元素分析 C₃₂H₃₈N₂O₅·1.0H₂O

计算值: C, 70.06; H, 7.35; N, 5.11%.

实测值: C, 70.14; H, 7.13; N, 5.27%.

(2) 55 → 56

在上述化合物(55)500.1mg (0.942mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液中加入甲醛 (0.38ml, 4.712mmol) 在室温下搅拌 15 分钟。接着, 加入氰基硼氢化钠 59.2mg (0.942mmol) 搅拌 15 分钟后, 加入醋酸 (0.055ml, 0.942mmol) 搅拌 45 分钟。将反应液分配在饱和碳酸氢钠水溶液-醋酸乙酯中, 用水、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 得到目的化合物 (56) 453.9mg (88.5%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.89-2.14 (2H), 2.14-2.29 (4H), 2.51-2.71 (1H), 3.18-3.73 (4H), 3.82-4.15 (2H), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 7.26-7.51 (11H), 7.97 (2H, d, J = 8.2Hz).

IR ν_{max} (Film) : 1722, 1694, 1610cm⁻¹.

元素分析 C₃₃H₄₀N₂O₅·0.25H₂O

计算值: C, 72.17; H, 7.43; N, 5.10%.

实测值: C, 72.11; H, 7.56; N, 5.40%.

(3) 53 → G - 1

在上述化合物 (53) 454mg (0.734mmol) 的甲醇 (15ml) 溶液中加入 1 当量氢氧化钠水溶液 (5ml), 在室温下搅拌 1.5 小时。加入 2 当量盐酸 (2.2ml) 后, 在减压下蒸出甲醇, 用醋酸乙酯 (100ml) 稀释, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到粗化合物 (54) 420mg (>100%)。将其与合成实施例 1 的化合物 (9) 相同地处理, 从醋酸乙酯-己烷进行再沉淀, 得到 542mg (98%) 的化合物 (G-1)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.97 (1H, m), 2.14 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.24 (1H, dd, J = 5.6, 13.3Hz), 3.35 (1H, dd, J = 3.5, 11.4Hz), 3.62 (1H, dd, J = 5.6, 13.3Hz), 3.99 (1H, dd, J = 8.2, 13.3Hz), 4.21 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.76 (1H, m), 7.09 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.19-7.64 (17H), 7.69 (1H, s), 7.85 (2H, m), 9.26 (1H, s).

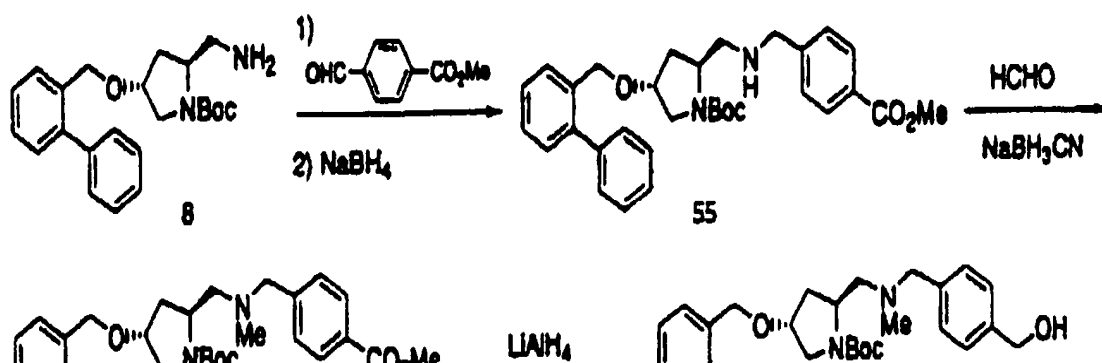
IR ν_{max} (KBr) : 3437, 1748, 1708, 1662, 1633, 1598cm⁻¹.

元素分析 C₄₄H₃₆N₂FSO₆·0.3CH₂CO₂C₂H₅·0.3C₆H₁₄

计算值: C, 69.98; H, 5.40; N, 5.21; F, 2.35; S, 3.97%.

实测值: C, 70.14; H, 5.32; N, 5.41; F, 2.49; S, 4.10%.

实施例 173 (G-2 法)



B, $J = 11.1\text{Hz}$), 4.38 (1H, d_{AB} , $J = 11.1\text{Hz}$), 7.27 (1H, m), 7.33-7.58 (8H),
9.46 (2H, br s), 9.75 (1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$).

IR ν_{\max} (KBr) : 3432, 3185, 3059, 2921, 1720 cm^{-1} .

5 元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{ClF}_3\text{O}_2$

计算值 : C, 57.90; H, 5.35; N, 6.75; Cl, 8.55; F, 13.74%.

实测值 : C, 57.86; H, 5.44; N, 6.49; Cl, 8.39; F, 13.61%.

(2) 51 \rightarrow 52

将上述盐酸盐 (51) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (A -
10 1) 相同地得到化合物 (52) 。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.71 (1H, ddd, $J = 5.0, 8.4, 13.9\text{Hz}$), 2.20 (1H, m),

3.18 (1H, dd, $J = 4.1, 12.0\text{Hz}$), 3.26-3.40 (2H), 3.83-3.95 (2H), 4.25 (1H,

d_{AB} , $J = 11.3\text{Hz}$), 4.35 (1H, d_{AB} , $J = 11.3\text{Hz}$), 4.32-4.45 (1H), 7.15 (2H, t,

15 $J = 8.6\text{Hz}$), 7.24-7.61 (13H), 7.82 (2H, m), 8.42 (1H, m).

IR ν_{\max} (KBr) : 3342, 1720, 1658, 1628, 1599 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{F}_4\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C, 67.14; H, 4.71; N, 4.61; F, 12.49%.

20 实测值 : C, 67.26; H, 4.83; N, 4.77; F, 12.30%.

(2) 52 \rightarrow 53

在上述化合物 (52) 610mg (1.009mmol) 的二甲基甲酰胺
(10ml) 溶液中加入氢化钠 (60%) 50mg (1.25mmol), 在室温
下, 搅拌 30 分钟。接着, 加入甲基碘 0.1ml (1.6mmol), 在室温下
25 搅拌 3 小时。用醋酸乙酯 (50ml) 稀释反应液, 用水、饱和食盐水依
次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到化合物 (53)
454mg (72.8%) 。

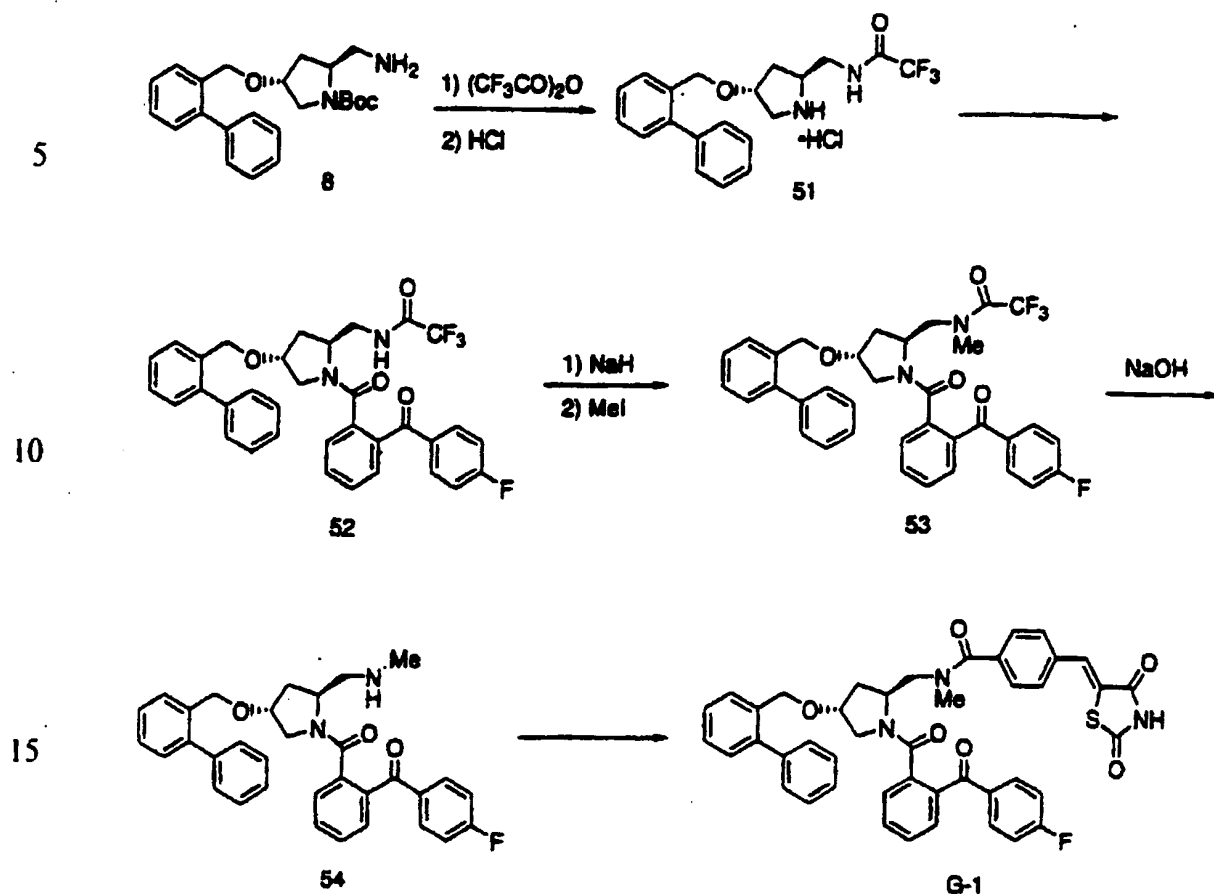
NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.89 (1H, td, $J = 5.8, 13.6\text{Hz}$), 2.07 (1H, m), 3.18

(3H, q, $J = 1.7\text{Hz}$), 3.30 (1H, m), 3.37-3.58 (3H), 4.03 (1H, m), 4.29 (1H,

30 d_{AB} , $J = 11.4\text{Hz}$), 4.32 (1H, d_{AB} , $J = 11.4\text{Hz}$), 4.47 (1H, m), 7.10 (2H, t,

$J = 8.6\text{Hz}$), 7.20-7.60 (13H), 7.83 (2H, m).

实施例 172 (G - 1 法)



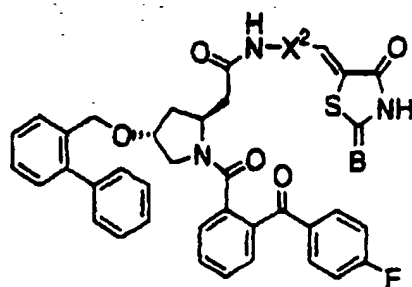
(1) 8 → 51

20 在化合物 (8) 12.36g (32.31mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中, 在冰冷下一边搅拌; 一边加入无水三氟醋酸 10g (47.61mmol) 及吡啶 7ml (86.55mmol) 在室温下搅拌 2 小时。用乙醚 (200ml) 稀释反应液, 用水、5 % 盐酸、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的三氟乙酰胺溶解在醋酸乙酯 (25ml) 中, 在冰冷下一边搅拌; 一边加入 4 当量盐酸 (醋酸乙酯溶液) (23ml), 在室温下搅拌 3 小时。用醋酸乙酯 (50ml) 稀释, 滤取生成的结晶, 得到盐酸盐 (51) 8.43g (62.9%)。

25

30 NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 1.67 (1H, ddd, $J = 4.7, 11.4, 13.8\text{Hz}$), 2.04 (1H, dd, $J = 5.9, 13.8\text{Hz}$), 3.16 (1H, d, $J = 12.9\text{Hz}$), 3.39 (1H, dd, $J = 4.7, 12.6\text{Hz}$), 3.57 (2H, m), 3.73 (1H, m), 4.17 (1H, t, $J = 4.3\text{Hz}$), 4.36 (1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$)

表 21



化合物 No.	$-X^2-$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
F-3		S	4.29 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.09 (2H, t, J = 8.7Hz)
F-4		O	4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.08 (2H, t, J = 8.7Hz)
F-5		O	4.30 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.37 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.68 (1H, s)

(1) 44 → 50

在由实施例 161 所述的化合物 (44) 3.0g 的四氯化碳 (30ml) 丙酮 - (7.5ml) - 水 (42ml) 的溶液中, 在冰冷下加入高碘酸钠 6.49g 后, 加入二氧化钨 20mg 搅拌 4 小时。在反应液中加入 2 - 丙醇 (7.5ml) 后, 进行硅藻土过滤, 在减压下蒸出溶剂。用醋酸乙酯稀释残渣, 用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱精制, 得到目的化合物 (50) 2.06g (66%)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.70-2.31 (2H), 2.42 (1H, dd, J = 8.3, 15.8Hz), 2.78-3.08 (1H), 3.20-4.00 (3H), 4.10-4.44 (3H), 7.23-7.57 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1710, 1686cm⁻¹.

FAB-MS (M/z) : 412([M+H]⁺)

(2) 50 → F - 3

将上述化合物 (50) 作为原料, 与从实施例 142 的化合物 (23) 合成化合物 (B - 1) 相同地得到化合物 (F - 3)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.08-2.35 (2H), 2.51-2.80 (2H), 3.27-3.44 (2H), 3.91-4.66 (2H), 4.29 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.36 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.7Hz), 7.14-8.00 (19H), 9.44 (1H, s), 10.00 (1H, br s).

IR ν_{max} (KBr) : 1698, 1661cm⁻¹.

HR-FAB-MS (M/z) : C₄₃H₃₅N₃O₅S₂F [M+H]⁺として

计算值 : 756.2003 实测值 : 756.2000

元素分析 C₄₃H₃₄N₃O₅S₂F · 1.2H₂O

计算值 : C, 66.43; H, 4.72; N, 5.40; S, 8.25; F, 2.44%.

实测值 : C, 66.27; H, 4.71; N, 5.44; S, 8.60; F, 2.55%.

用相同的方法, 合成化合物 (F - 4) 及 (F - 5)。其结果如表 21 所示。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.61-1.72 (1H), 1.75 (1H, ddd, J = 4.0, 5.7, 12.8Hz), 2.01-2.12 (1H), 3.31 (1H, dd, J = 5.9, 11.7Hz), 3.43-3.53 (1H), 3.53-3.60 (1H), 3.98-4.08 (1H), 4.11-4.23 (1H), 4.36 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.38 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 7.26-7.51 (9H).

IR ν_{\max} (Film) : 1691, 1673, 1599cm⁻¹.

元素分析 C₂₄H₃₁NO₄·0.7H₂O

计算值 : C, 70.29; H, 7.96; N, 3.42%.

实测值 : C, 70.41; H, 7.69; N, 3.48%.

(2) 49 → F - 2

将上述化合物 (49) 作为原料, 与从实施例 67 的化合物 (18) 合成化合物 (A - 67) 相同地得到化合物 (F - 2)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.51-1.64 (1H), 1.67-1.85 (2H), 2.17 (1H, ddd, J = 4.5, 8.4, 13.1Hz), 2.80-2.93 (1H), 3.26-3.38 (2H), 3.69-3.83 (1H), 3.94-4.03

(1H), 4.25 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.32 (1H, d_{AB}, J = 11.3Hz), 4.38-4.51 (1H), 7.12 (2H, t, J = 8.5Hz), 7.23-7.61 (15H), 7.74 (1H, s), 7.80-7.88 (1

H), 7.92 (2H, d, J = 8.5Hz), 8.02-8.09 (1H), 9.06 (1H, s).

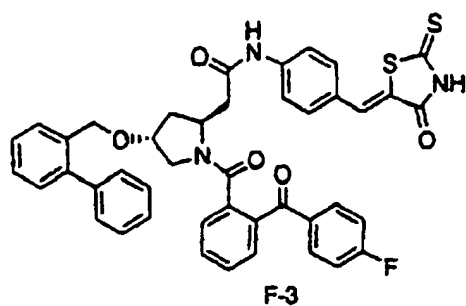
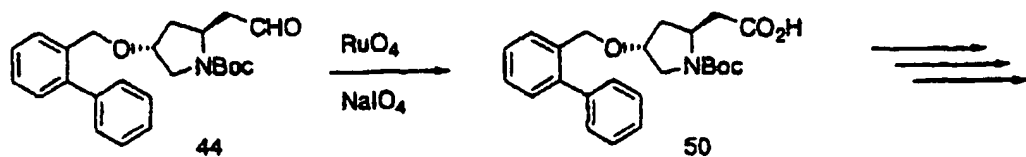
IR ν_{\max} (KBr) : 3421, 1748, 1707, 1658, 1618, 1597cm⁻¹.

元素分析 C₄₄H₃₅N₃O₆SF·0.3H₂O

计算值 : C, 69.61; H, 4.86; N, 5.53; S, 4.22; F, 2.50%.

实测值 : C, 69.61; H, 4.94; N, 5.53; S, 4.36; F, 2.50%.

实施例 169 (F - 3 法)



NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.33-1.57 (2H), 1.44 (9H, s), 1.63-2.14 (3H), 2.69-3.05 (5H), 3.05-4.00 (4H), 4.36 (2H, s), 7.25-7.51 (9H).

(5) 48 \rightarrow F - 1

将上述化合物 (48) 作为原料, 与从实施例 1 的化合物 (8) 合成化合物 (A - 1) 相同地合成化合物 (F - 1)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.33-1.85 (5H), 2.10-2.22 (1H), 3.32 (2H, d, $J = 3.5$ Hz), 3.35-3.63 (2H), 3.93-4.01 (1H), 4.27-4.39 (1H), 4.28 (1H, d_{AB} , $J = 11.3$ Hz), 4.34 (1H, d_{AB} , $J = 11.3$ Hz), 7.02 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.24-7.62 (16 H), 7.62 (1H, s), 7.75-7.83 (2H), 7.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.92 (1H, s).

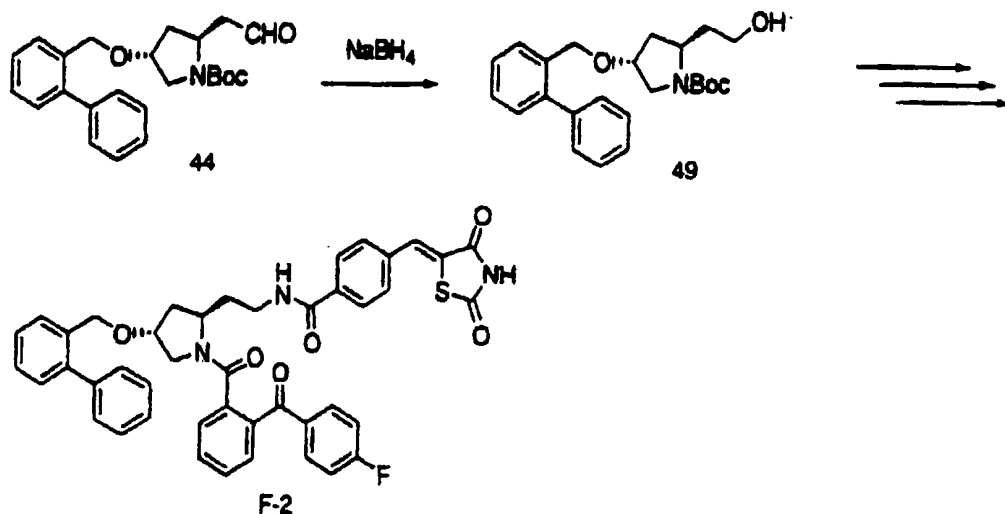
IR ν_{max} : 3422, 1748, 1707, 1659, 1617, 1598 cm^{-1} .

元素分析 C₄₅H₃₈N₃O₆SF \cdot 0.8H₂O

计算值: C, 69.09; H, 5.10; N, 5.37; S, 4.10; F, 2.43%.

实测值: C, 69.04; H, 5.10; N, 3.36; S, 4.22; F, 2.61%.

实施例 168 (F - 2 法)



(1) 44 \rightarrow 49

在由实施例 161 所述的化合物 (44) 1.539g (3.892mmol) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液中, 在冰冷下, 加入硼氢化钠 299.4mg (7.783mmol), 在相同温度下搅拌 45 分钟。加入稀盐酸, 结束反应, 用水-醋酸乙酯分配, 用水、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 得到化合物 (49) 1.134g (72.2%)。

(2) 45 → 46

在上述化合物 (45) 2.654g (5.881 mmol) 的四氢呋喃 (30ml) 溶液中, 加入氢化锂铝 446.4mg (11.76mmol), 在冰冷下搅拌 40 分钟。在相同温度下加入水 30ml 及 2 当量盐酸 6ml, 搅拌 30 分钟。用水 - 醋酸乙酯分配, 用水、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 4 : 1) 精制, 得到化合物 (46) 169mg。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (9H, s), 1.66 (1H, ddd, J = 5.0, 6.7, 13.2Hz), 2.07-2.17 (1H), 3.36 (1H, dd, J = 4.8, 11.9Hz), 3.42-4.03 (4H), 4.35-4.48 (1H), 4.37 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.40 (1H, d_{AB}, J = 11.1Hz), 4.72-4.85 (1H), 5.22-5.32 (1H), 5.73-5.87 (1H), 7.26-7.53 (11H).

IR ν_{\max} (Film) : 1682, 1599cm⁻¹.

元素分析 C₂₅H₃₁NO₄·0.2H₂O

计算值: C, 71.87; H, 7.89; N, 3.49%.

实测值: C, 72.02; H, 7.65; N, 3.51%.

(3) 46 → 47

将上述化合物 (46) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (5) 相同地得到化合物 (47)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.63-1.73 (1H), 2.09-2.20 (1H), 3.35 (1H, dd, J = 4.3, 12.2Hz), 3.41-4.07 (4H), 4.39 (2H, s), 4.48-4.65 (1H), 5.45-5.60 (2H), 7.26-7.55 (9H).

IR ν_{\max} (Film) : 1694, 1599cm⁻¹.

元素分析 C₂₅H₃₀N₄O₃·0.1H₂O

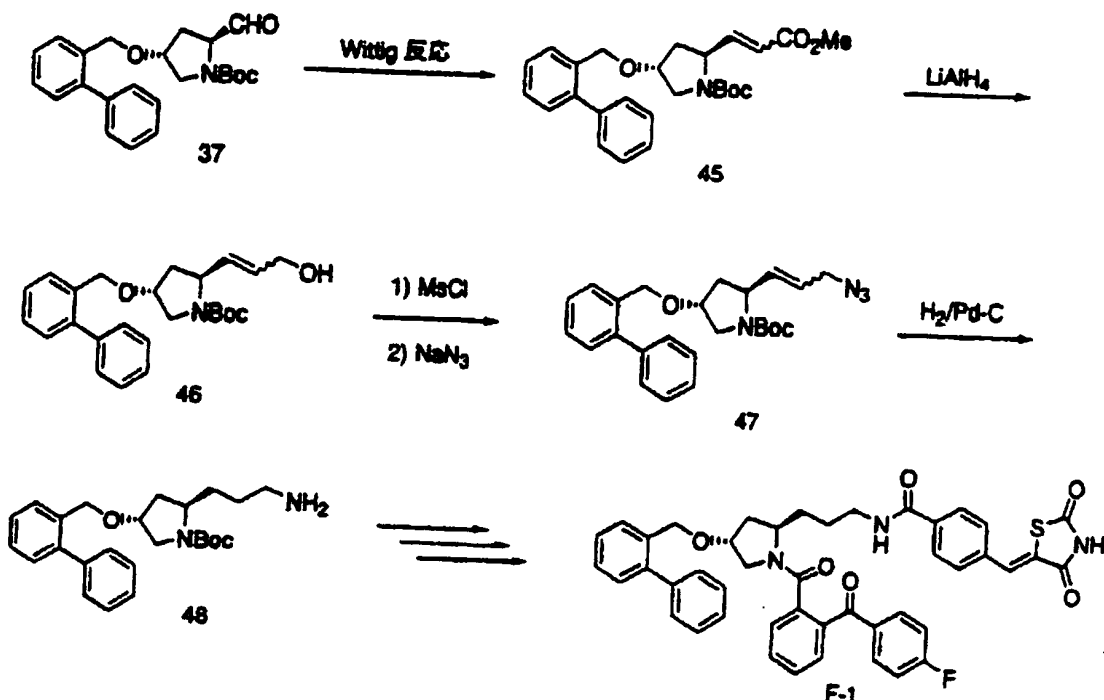
计算值: C, 68.82; H, 6.98; N, 12.84%.

实测值: C, 69.05; H, 7.04; N, 12.52%.

(4) 47 → 48

在上述化合物 (47) 99.8mg (0.223mmol) 的甲醇 (2ml) 溶液中加入 10 % 钨-碳 (10mg), 接触还原。过滤催化剂后, 在减压下蒸出溶剂, 得到粗化合物 (48)。

实施例 167 (F-1 法)



(1) 37 \rightarrow 45

在三苯基磷甲氧羰基亚甲基溴 6.363g (15.32mmol) 的无水乙醇 (40ml) 溶液中, 加入三乙胺 4.27ml (30.64mmol) 在冰冷下搅拌 15 分钟。在其中加入记载在实施例 153 的化合物 (37) 3.043g (7.66mmol) 的无水乙醇 (10ml) 溶液, 在相同温度下搅拌 15 分钟后, 进而, 在室温下搅拌 1 小时。在水-醋酸乙酯中分配反应液, 用水、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 7 : 1) 精制, 得到化合物 (45) 2.73g (79%)。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.41 (9H, s), 1.76 (1H, ddd, $J = 4.9, 7.3, 12.5\text{Hz}$), 2.04-2.22 (1H), 3.38 (1H, dd, $J = 4.9, 11.6\text{Hz}$), 3.60-3.76 (1H), 3.73 (3H, s), 3.90-4.00 (1H), 4.33-4.43 (3H), 5.83 (1H, d, $J = 16.1\text{Hz}$), 6.72-6.84 (1H), 7.27-7.50 (11H).

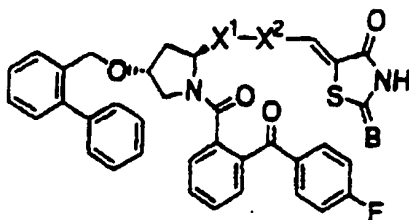
IR ν_{max} (Film) : 1723, 1697, 1598 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 69.37; H, 7.25; N, 3.11%.

实测值: C, 69.42; H, 6.96; N, 3.26%.

表20



化合物 No.	$-X^1-X^2-$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
E-9		O	4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.80 (1H, s)
E-10		S	4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 7.63 (1H, s)
E-11		S	4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 5.60 (1H, dt, J = 11.9, 7.4Hz) 6.46 (1H, d, J = 11.9Hz) 7.63 (1H, s)
E-12		O	4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 5.58 (1H, dt, J = 11.7, 7.4Hz) 6.46 (1H, d, J = 11.7Hz)
E-13		S	4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 6.26 (1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz) 6.38 (1H, d, J = 15.9Hz) 7.57 (1H, s)
E-14		O	4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 6.24 (1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz) 6.38 (1H, d, J = 15.9Hz) 7.77 (1H, s)

(2) 43 → 44

在上述化合物 (43) 的甲苯 (150ml) 溶液中, 在 -78°C 下加入
氯化二异丁基铝 (1.0M 甲苯溶液、61.9ml) 搅拌 2 小时, 再加入氯
化二异丁基铝 (1.0M 甲苯溶液、12.4ml) 搅拌 3 小时。在反应液中加
5. 入 25 % 氢氧化钠水溶液 (24.3ml) 后, 升到室温。用醋酸乙酯稀释反
应液后, 过滤, 分离有机层。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁
干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣溶解在醋酸乙酯 (300ml) 中。
加入硅胶 (32.4g) 在室温下搅拌 3 小时。过滤, 减压浓缩得到的滤液,
用硅胶柱色谱精制, 得到化合物 (44) 8.72g (53 %)。

10 NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.57-1.78 (1H), 2.11-2.35 (1H), 2.52 (1
H, ddd, $J = 1.8, 7.4, 16.7\text{Hz}$), 2.76-3.03 (1H), 3.22-3.78 (2H), 3.87-4.00 (1
H), 4.35 (1H, d_{AB} , $J = 11.4\text{Hz}$), 4.40 (1H, d_{AB} , $J = 11.4\text{Hz}$), 7.23-7.53 (9
H), 9.74 (1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$).

15 IR ν_{\max} (CHCl_3) : 1720, 1682 cm^{-1} .

HR-FAB-MS (M/z) : $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[M+H]^+$

计算值: 396.2175 实测值: : 396.2186

(3) 44 → E - 9

将上述化合物 (44) 作为原料, 与从实施例 153 的化合物 (37)

20 合成化合物 (E - 1) 相同地合成化合物 (E - 9)。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 0.92-2.18 (6H), 2.57 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 3.17-3.82
(2H), 3.82-3.94 (1H), 4.10-4.39 (1H), 4.23 (1H, d_{AB} , $J = 11.3\text{Hz}$), 4.27 (1
H, d_{AB} , $J = 11.3\text{Hz}$), 7.00-7.57 (19H), 7.80 (1H, s), 7.82 (2H, dd, $J = 5.3,$
25 8.9Hz).

IR ν_{\max} (KBr) : 1742, 1706, 1662 cm^{-1} .

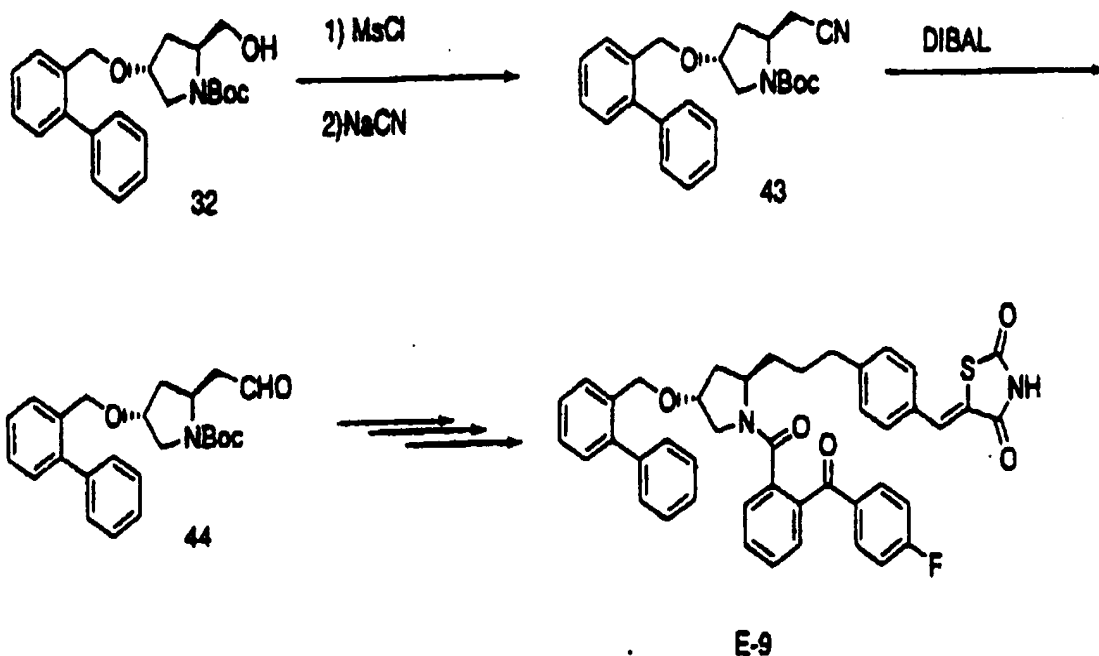
元素分析 $\text{C}_{44}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{SF}$

计算值: C, 72.91; H, 5.14; N, 3.86; S, 4.42; F, 2.62%.

30 实测值: C, 72.71; H, 5.35; N, 3.77; S, 4.29; F, 2.53%.

用相同方法合成化合物 (E - 10) ~ 化合物 (E - 14)。其结果
如表 20 所示。

实施例 161 (E - 2 法)

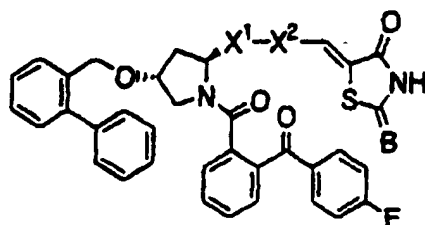


(1) 32 → 43

15 在实施例 151 所述的化合物 (32) 17.5g 的二氯甲烷 (120ml) 溶液中, 在冰冷下加入三乙胺 (9.54ml)、甲磺酰氯 (4.24ml), 搅拌 30 分钟。将反应液加入到水-醋酸乙酯中, 分离有机层, 用醋酸乙酯萃取水层。合并有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到的残渣溶于 N,N - 二甲基

20 甲酰胺 (100ml) 中, 在室温下加入氰化钠 (3.35g), 在 70 °C 下搅拌 6 小时。冷却反应液后, 加入到水-醋酸乙酯中, 分离有机层, 用醋酸乙酯萃取水层。合并有机层, 用 1 当量盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱精制, 得到目的化合物 (43) 16.2g (90 %)。

表19



化合物 No.	$-X^1-X^2-$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
E-1		S	3.27 (2H, d, J=3.3 Hz) 3.76 (1H, t, J=6.6 Hz)
E-2		O	4.27 (2H, m) 7.80 (1H, s)
E-3		S	1.80-1.93 (1H, m) 7.73-7.88 (2H, m)
E-4		O	4.28-4.54 (2H, m) 7.50-7.63 (2H, m)
E-5		S	4.41 (1H, d _{AB} , J=15.3 Hz) 4.48 (1H, d _{AB} , J=16.2 Hz)
E-6		O	4.33-4.52 (2H, m) 7.76-7.78 (7H, m)
E-7		S	4.36 (1H, s) 4.44 (1H, s) 7.76-7.88 (1H, m)
E-8		O	1.81-1.92 (1H, m) 4.33-4.43 (2H, m) 7.74-7.86 (2H, m)

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.60-1.90 (2H), 1.95-2.35 (2H), 2.54 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.35-4.05 (3H), 4.37 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.05-7.55 (13H).

IR ν_{\max} (Film) : 3431, 1691, 1402cm⁻¹.

(5) 40 \rightarrow 41

将上述化合物 (40) 作为原料, 与合成实施例 58 的化合物 (14) 相同地得到化合物 (41)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.60-1.85 (2H), 1.95-2.30 (2H), 2.64 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.35-4.05 (3H), 4.38 (2H, m), 7.25-7.55 (11H), 7.79 (2H, d, J = 8.0Hz), 9.97 (1H, s).

(6) 41 \rightarrow 42

将上述化合物 (41) 作为原料, 与合成实施例 58 的化合物 (15) 相同地得到化合物 (42)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.67-1.81 (2H), 2.00-2.13 (2H), 2.53-2.67 (2H), 3.23-3.55 (2H), 3.96 (2H, m), 4.38 (2H, br s), 7.30-7.61 (14H).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1717, 1692cm⁻¹.

元素分析 C₃₄H₃₈N₂O₄S₂·0.8H₂O

计算值: C, 66.38; H, 6.16; N, 4.55; S, 10.42%.

实测值: C, 66.15; H, 6.15; N, 4.88; S, 10.31%.

(7) 42 \rightarrow E - 1

将上述化合物 (42) 作为原料, 与从实施例 1 的化合物 (9) 合成化合物 (A - 1) 相同地得到化合物 (E - 1)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.88-2.00 (1H), 2.11-2.21 (1H), 3.27 (2H, d, J = 3.3

H, t, J = 6.6Hz), 3.93 (1H, s), 4.23-4.29 (3H), 7.02 (3H, t, J

(2) 37 → 38

将上述化合物 (37) 3.00g (7.9mmol) 溶解在乙醇 (60ml) 中, 加入 4 - 甲氧基羰基苄基三苯基溴化磷 7.70g (15.7mmol)、三乙胺 3.3ml (23.7mmol), 加热回流 6 小时 30 分钟。在减压下蒸出乙醇后, 分配在醋酸乙酯 - 2 当量盐酸中, 用 5 % 碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的油状物, 用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 5 : 1) 精制, 得到目的物 (38) 3.0g (74 %)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.34 and 1.40 (9H, each s), 1.70-1.95 (1H), 2.10-2.35 (1H), 3.30-3.75 (2H), 3.90-4.10 (1H), 3.91 and 3.92 (3H, each s), 4.10-4.95 (3H), 5.50-6.50 (2H), 7.20-7.40 (11H), 7.97 and 7.99 (2H, each d, J = 8.2Hz).

元素分析 C₃₂H₃₅NO₅·0.2C₆H₆

计算值: C, 75.34; H, 6.89; N, 2.65%.

实测值: C, 75.31; H, 7.10; N, 2.74%.

(3) 38 → 39

在上述化合物 (38) 2.98g (5.80mmol) 的甲醇 (30ml) 溶液中, 加入 5 % 钨 - 碳 0.3g 在常压下接触还原。过滤催化剂, 减压浓缩滤液, 将得到的油状物用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 5 : 1) 精制, 得到目的物 (39) 2.35g (86 %)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.60-1.80 (2H), 1.95-2.30 (2H), 2.50-2.70 (2H), 3.20-3.80 (3H), 3.90 (3H, s), 3.90-4.05 (1H), 4.37 (2H, br s), 7.15-7.55 (11H), 7.94 (2H, d, J = 8.2Hz).

IR ν_{\max} (Film) : 1720, 1692, 1395, 1280cm⁻¹.

元素分析 C₃₂H₃₇NO₅

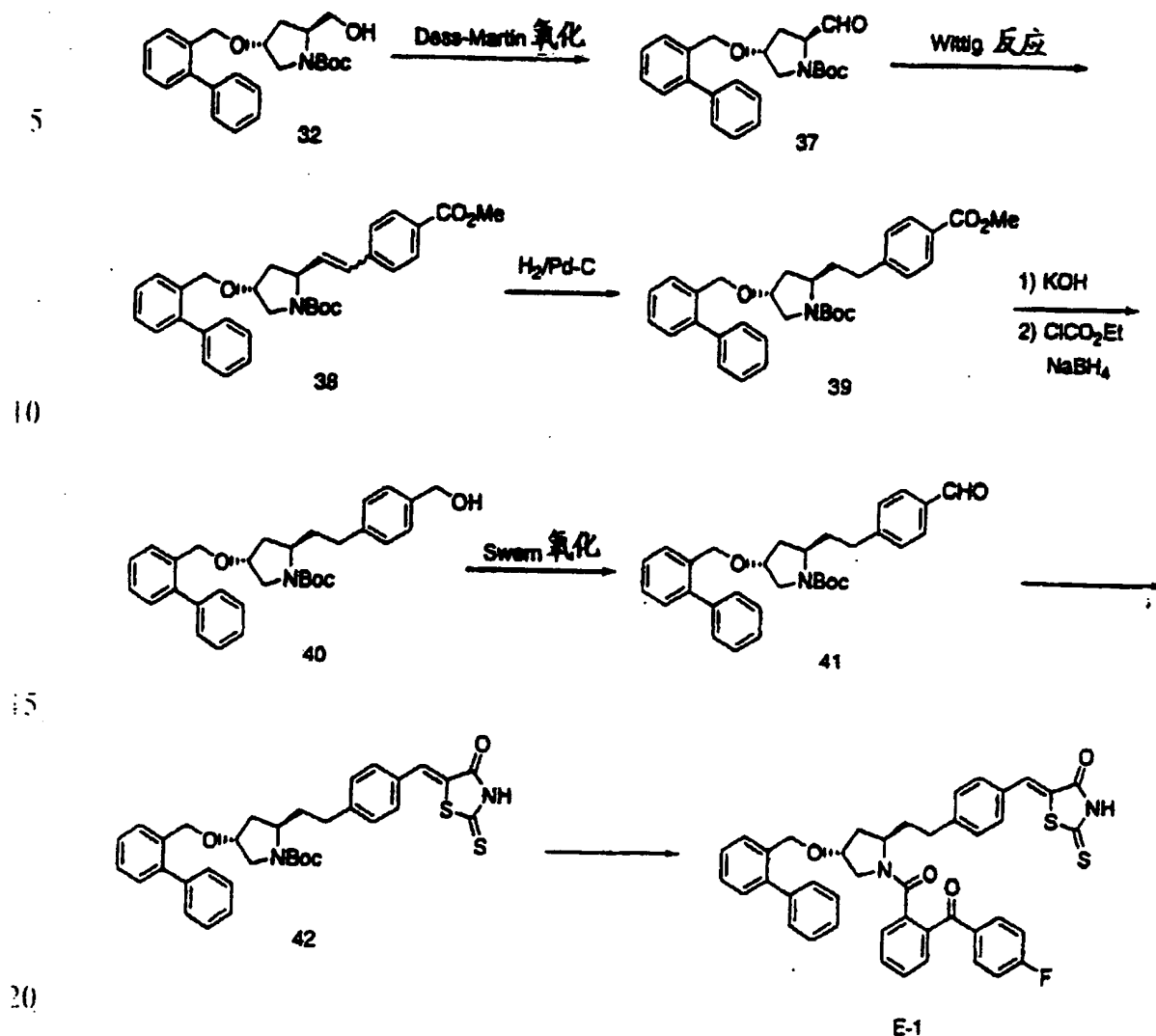
计算值: C, 74.53; H, 7.23; N, 2.72%.

实测值: C, 74.80; H, 7.29; N, 2.63%.

(4) 39 → 40

将上述化合物 (39) 作为原料, 与从实施例 58 的化合物 (11) 合成化合物 (13) 相同地得到化合物 (40)。

实施例 153 (E-1 法)



(1) 32 → 37

将实施例 151 所记载的化合物 (32) 作为原料, 与合成实施例 151 的化合物 (35) 相同地得到化合物 (37)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.43 and 1.46 (9H, each s), 1.70-1.95 (1H), 1.95-2.20 (1H), 3.40-3.75 (2H), 3.90-4.30 (2H), 4.40 (2H, s), 7.20-7.40 (9H), 9.39 and 9.50 (1H, each d, J = 3.8 and 3.6Hz).

IR ν_{max} (Film) : 1737, 1697, 1395cm⁻¹.

元素分析 C₂₃H₂₇NO₄·0.2H₂O

计算值 : C, 71.74; H, 7.17; N, 3.64%.

实测值 : C, 71.83; H, 7.24; N, 3.53%.

NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.05-2.25 (2H), 3.20-3.60 (4H), 3.95-4.10 (1H), 4.27 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 4.33 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 4.34-4.58 (3H), 7.03 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.81 (1H, br s).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1744, 1706, 1662, 1598cm⁻¹.

MS (m/z) : 727 ([MH]⁺).

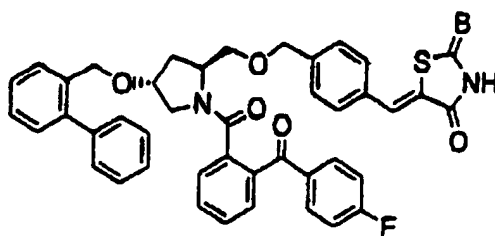
元素分析 C₄₃H₃₅N₂FSO₆·0.3C₆H₁₄·0.3H₂O

计算值 : C, 70.98; H, 5.29; N, 3.70; F, 2.51; S, 4.23%.

实测值 : C, 70.94; H, 5.85; N, 3.79; F, 2.63; S, 4.21%.

用相同的方法合成化合物 (C - 2)。其结果如表 18 所示。

表 18



化合物 No.	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
C - 1	O	4.27 (1H, d _{AB} , J=11.2Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.2Hz) 7.81 (1H, s)
C - 2	S	4.27 (1H, d _{AB} , J=11.4Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J=11.4Hz) 7.61 (1H, s)

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.65-1.80 (2H), 1.90-2.15 (1H), 3.30-3.80

(4H), 3.80-4.20 (2H), 4.36 (2H, m), 4.49 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.20-7.60 (13H).

(4) 34 \rightarrow 35

在迪斯马津 (デスマーチン) 试剂 510mg (1.20mmol) 的二甲基亚砜 (4ml) 溶液中在室温下滴入上述化合物 (34) 410mg (0.81mmol) 的四氢呋喃 (2ml) 溶液, 搅拌 2 小时。用醋酸乙酯 (30ml) 稀释反应混合物, 用水、饱和食盐水依次洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到 390mg (95.1%) 的油状化合物

1) (35)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.50-1.65 (1H), 1.95-2.15 (1H), 3.30-3.80

(4H), 3.80-4.20 (2H), 4.38 (2H, m), 4.54 (2H, s), 7.20-7.55 (11H), 7.84 (2H, d,

$J=8.0\text{Hz}$), 10.00 (1H, s).

(5) 35 \rightarrow 36

在上述化合物 (35) 390mg (0.78mmol) 的甲苯 (12ml) 溶液中加入 2,4 - 噻唑烷二酮 100mg (0.85mmol)、1M - 哌啶 (甲苯溶液) 78 μ l (0.078mmol)、1M - 醋酸 (甲苯溶液) 78 μ l (0.078mmol), 加热回流 24 小时。在减压下蒸出溶剂, 将得到残渣用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇 = 50 : 1) 精制, 得到 267mg (57.2%) 的目的物 (36)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.50-1.70 (1H), 1.95-2.20 (1H), 3.10-3.75

(4H), 3.90-4.20 (2H), 4.38 (2H, m), 4.54 (2H, s), 7.20-7.55 (13H), 7.83 (1H, s),

(1) 23 → 32

在上述化合物 (23) 2g (5.03mmol) 及三乙胺 0.7ml (5.02mmol) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液中, 在冰冷下一边搅拌; 一边加入氯碳酸乙酯 0.75ml (7.88mmol), 在相同温度下, 搅拌 5 小时。过滤析出物, 在冰冷下一边搅拌; 一边将得到的滤液滴入到硼氢化钠 0.57g (5.1mmol) 的水 (10ml) 悬浮液中。升到室温, 将反应混合物搅拌 2 小时后, 分配到醋酸乙酯 - 2 当量盐酸中, 用 5 % 碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水依次洗涤醋酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到 1.93g (100%) 的粗化合物 (32) 。

(2) 32 → 33

在上述粗化合物 (32) 1.33g (3.47mmol) 的 N,N - 二甲基甲酰胺 (10ml) 溶液中, 在冰冷下, 一边搅拌; 一边加入 60 % 氢化钠 140mg (3.5mmol), 在相同温度下搅拌 30 分钟。接着, 在相同的温度下一边搅拌; 一边加入 4 - 溴甲基苯甲酸甲酯 790mg (3.54mmol), 达到室温后搅拌 24 小时。反应后, 分配到醋酸乙酯 - 2 当量盐酸中, 用 5 % 碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水依次洗涤醋酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的油状残渣用硅胶柱色谱 (己烷; 醋酸乙酯 = 5 : 1) 精制, 得到 480mg (26 %) 的目的物。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.90-2.15 (2H), 3.25-3.75 (4H), 3.91 (3H, s),

3.95-4.20 (2H), 4.38 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.20-7.55 (11H), 8.00 (2H, d, J=8.2Hz).

IR ν_{\max} (Film) : 1721, 1694, 1613, 1395, 1279, 1108, 755cm⁻¹.

元素分析 C₃₂H₃₇NO₆·0.3C₆H₆

计算值 : C, 73.14; H, 7.05; N, 2.52%.

实测值 : C, 73.01; H, 7.10; N, 2.61%.

(3) 33 → 34

在氢化锂铝 34mg (0.9mmol) 的乙醚 (5ml) 悬浮液中, 在氮气流下一边搅拌; 一边在室温下滴入上述化合物 (33) 480mg (0.90mmol) 的四氢呋喃 (2ml) 溶液, 搅拌 1.5 小时。反应后, 分配在醋酸乙酯 - 2 当量盐酸中, 用 5 % 碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水依次洗涤醋酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到 410mg (91.1%) 的油状化合物 (34) 。

(3) 31 → B - 9

将上述化合物 (31) 作为原料, 与合成实施例 58 的化合物 (A - 58) 相同地得到化合物 (B - 9)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.23-1.73 (3H), 1.73-2.50 (4H), 2.58-2.90 (1H), 3.01-3.28 (1H), 3.39-3.69 (2H), 3.90-4.17 (2H), 4.28-4.59 (3H), 4.70-4.77 (1/5x1 H), 4.95-5.08 (4/5x1H), 6.57 (1/5x1H, d, J = 9.7Hz), 6.75-6.90 (4/5x1H), 6.94 (1/5x2H, t, J = 8.6Hz), 7.02-7.12 (4/5x2H), 7.23-7.65(13H), 7.68-7.75 (1/5x2H), 7.79-7.88 (4/5x2H), 8.50-8.62 (1/2x1H), 9.18 (1/2x1H, br s).

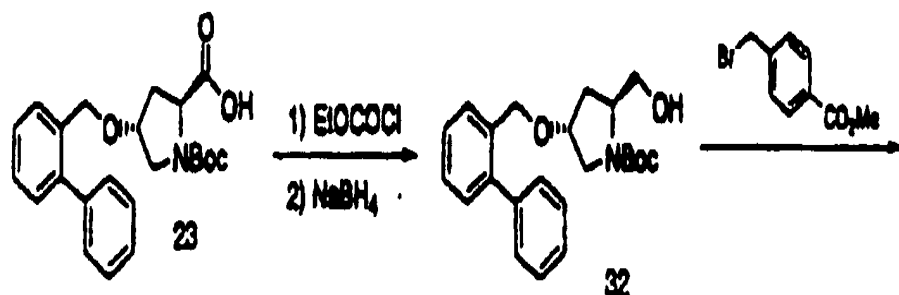
IR ν_{max} (KBr) : 3438, 3118, 1748, 1708, 1635, 1597cm⁻¹.

元素分析 C₄₁H₃₆N₃SFO₆·0.5H₂O

计算值 : C, 67.92; H, 5.12; N, 5.80; S, 4.42; F, 2.62%.

实测值 : C, 67.86; H, 5.01; N, 5.73; S, 4.44; F, 2.56%.

实施例 151 (C 法)



(1) 23 → 28

将在实施例 142 中所述的化合物 (23) 及哌啶-4-羧酸乙酯作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (9) 相同地得到化合物 (28)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38-1.45 (9H), 1.53-1.79 (2H), 1.84-2.02 (3H), 2.03-2.25 (1H), 2.46-2.60 (1H), 2.75-2.91 (1H), 2.99-3.27 (1H), 3.43-3.95 (3H), 4.00-4.15 (1H), 4.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.26-4.46 (3H), 4.60-4.79 (1H), 7.24-7.52 (9H).

IR ν_{\max} (Film) : 1730, 1698, 1655 cm⁻¹.

(2) 28 → 30

在上述化合物 (28) 4.20g (7.83 mmol) 的甲醇 (100 ml) 溶液中加入氢氧化锂一水合物 1.20g (28.6 mmol), 在室温下搅拌 30 小时。在反应液中加入 2 当量盐酸 (15 ml), 在减压下蒸出甲醇, 将得到的残渣溶解在醋酸乙酯中, 用水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的粗化合物 (29), 进行与合成实施例 58 的化合物 (13) 相同的处理, 得到化合物 (30)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.00-1.29 (2H), 1.37-1.45 (9H), 1.68-1.99 (4H), 2.04-2.26 (1H), 2.50-2.67 (1H), 2.89-3.19 (1H), 3.43-3.69 (4H), 3.79-4.17 (2H), 4.30-4.47 (2H), 4.51-4.79 (2H), 7.26-7.52 (9H).

IR ν_{\max} (KBr) : 3437, 1698, 1645 cm⁻¹.

(3) 30 → 31

将上述化合物 (30) 作为原料, 与合成实施例 58 的化合物 (14) 相同地得到化合物 (31)。

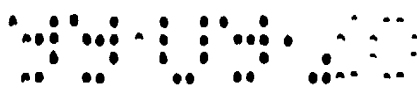
NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.40 (1/2x9H, s), 1.44 (1/2x9H, s), 1.49-1.71 (2H), 1.83-2.26 (4H), 2.43-2.59 (1H), 2.83-3.35 (2H), 3.44-4.17 (4H), 4.18-4.35 (1H), 4.34 (1/2x1H, d_{AB}, J=11.1 Hz), 4.38 (1/2x2H, s), 4.44 (1/2x1H, d_{AB}, J=11.1 Hz), 4.60-4.79 (1H), 7.26-7.52 (9H), 9.63-9.71 (1H).

IR ν_{\max} (KBr) : 3432, 1725, 1698, 1655 cm⁻¹.

元素分析 C₂₉H₃₆N₂O₈·0.5H₂O

计算值 : C, 69.44; H, 7.43; N, 5.58%.

实测值 : C, 69.50; H, 7.30; N, 5.66%.



4.0Hz), 7.25-7.54 (9H), 7.82 (1H, s), 10.18 (1H, br s), 10.97 (1H, s).

IR ν_{\max} (CHCl₃): 3394, 3220, 1733, 1690, 1665, 1595cm⁻¹.

FAB-MS (m/z): 605 (M⁺).

(3) 27 → B - 8

将上述化合物作为原料，与从实施例 1 的化合物 (9) 合成化合物 (A - 1) 相同地得到化合物 (B - 8)。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.32 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.39 (2H, d, J=3.8Hz), 4.05 (1H, m), 4.31 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.42 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.98 (1H, dd, J=5.8, 8.6Hz), 6.90 (1H, d, J = 4.0Hz), 7.08-7.70 (16H), 7.85 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.46 (1H, s).

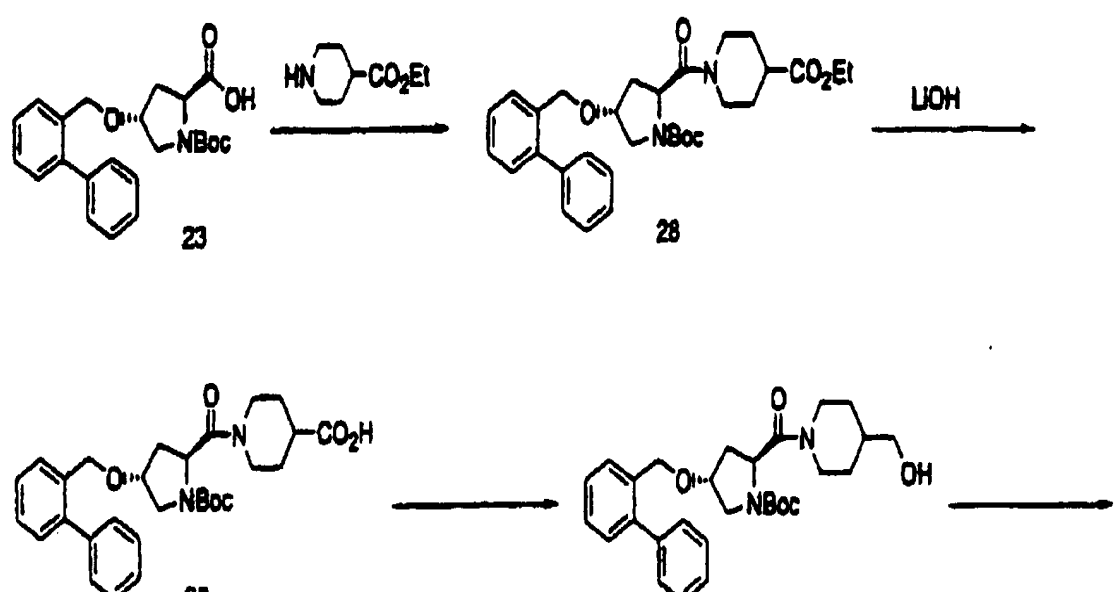
IR ν_{\max} (CHCl₃): 3308, 1737, 1697, 1651, 1597cm⁻¹.

元素分析 C₄₀H₃₀N₃FS₂O₆·0.6H₂O

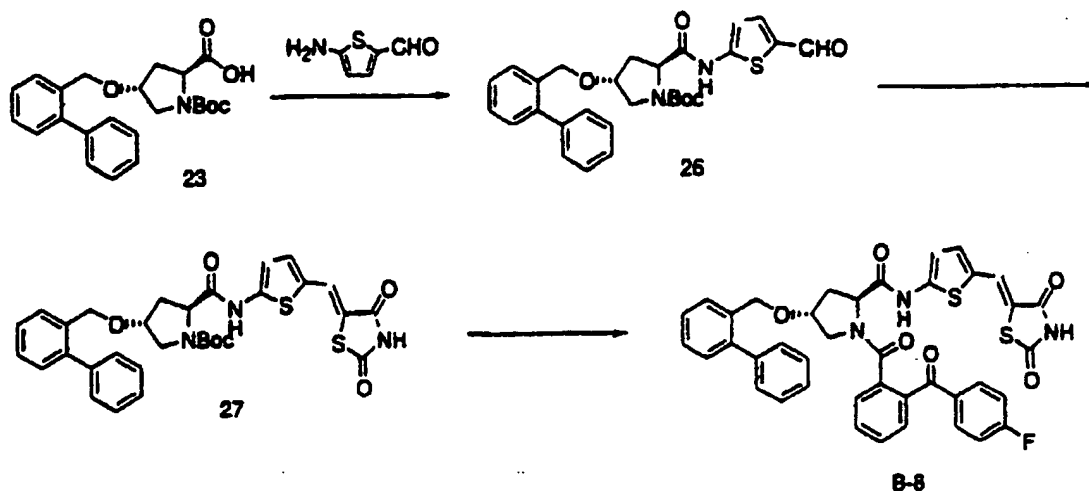
计算值: C, 64.69; H, 4.23; N, 5.66; F, 2.56; S, 8.64%.

实测值: C, 64.77; H, 4.38; N, 5.69; F, 2.52; S, 8.63%.

实施例 150 (B - 2 法)



实施例 149 (B - 2 法)



(1) 23 → 26

在由实施例 149 所述的化合物 (23) 826mg (2.08mmol) 及 2-氨基噻吩-5-甲醛 240mg (1.89mmol) 的氯仿 (50ml) 溶液中, 在冰冷下一边搅拌; 一边加入三乙胺 0.82ml (5.88mmol), 接着, 加入 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓氯化物 (DMC) 479mg (2.83mmol), 在室温下搅拌 4 小时。用 2 当量盐酸、水、饱和食盐水依次洗涤反应液, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 1 : 1) 精制得到的残渣, 得到 498mg (52%) 的化合物 (26)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 2.03 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.44 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.40 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.45 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.56 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.23-7.53 (11H), 9.76 (1H, s), 10.89 (1H, s).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 3234, 1695, 1658, 1599cm⁻¹.

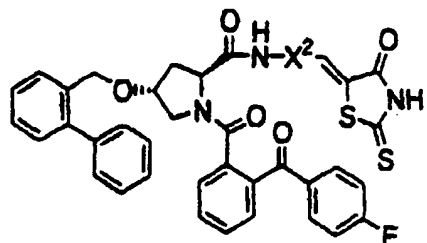
FAB-MS (m/z) : 507 ([MH]⁺).

(2) 26 → 27

将上述化合物 (26) 作为原料, 与合成实施例 58 的化合物 (15) 相同地合成化合物 (27)。

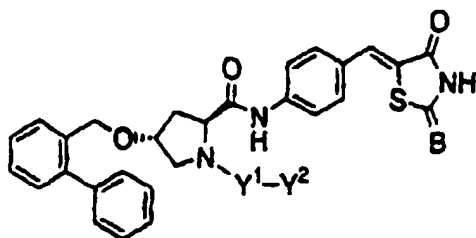
NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.51 (9H, s), 2.21 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 4.4Hz), 7.09 (1H, d, J =

表17



化合物 No.	$-X^2-$	NMR (CDCl ₃) δ ppm
B-7		4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.2 Hz) 4.44 (1H, d _{AB} , J = 11.2 Hz) 7.74 (1H, s)

表16



化合物 No.	$-Y^1-Y^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
B-1		O	4.29 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.76 (1H, s)
B-2		S	4.29 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.58 (1H, s)
B-3		O	4.29 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.77 (1H, s)
B-4		S	4.30 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.56 (1H, s)
B-5		O	2.40 (3H, s) 4.28 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.78 (1H, s)
B-6		S	2.41 (3H, s) 4.28 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 7.58 (1H, s)

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.85-2.00 (1H), 2.30-2.60 (1H), 3.40-3.55 (2H), 4.05-4.22 (1H), 4.40 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 4.44 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 7.20-7.80 (14H), 9.08 (1H, br s), 9.77 (1H, br s).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1741, 1703, 1589cm⁻¹.

(3) 24 \rightarrow B - 1

将上述化合物 (24) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (10) 相同地得到胺盐酸盐 (25)。接着, 将该盐酸盐 (25) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (A - 1) 相同地得到化合物 (B - 1)。

i) NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.21-2.40 (1H), 2.43-2.59 (1H), 3.39 (2H, d, J=3.8Hz), 4.00-4.12 (1H), 4.29 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 4.42 (1H, d_{AB}, J=11.2Hz), 4.93 (1H, dd, J=5.8, 8.4Hz), 7.11 (2H, m), 7.24 (15H, m), 7.76 (1H, s), 7.74-7.87 (4H, m), 8.68 (1H, s), 9.43 (1H, s).

IR ν_{\max} (Nujol) : 1740, 1704, 1619, 1596cm⁻¹.

MS (m/z) : 726 ([MH]⁺).

元素分析 C₄₂H₃₂N₃FSO₆·0.4H₂O

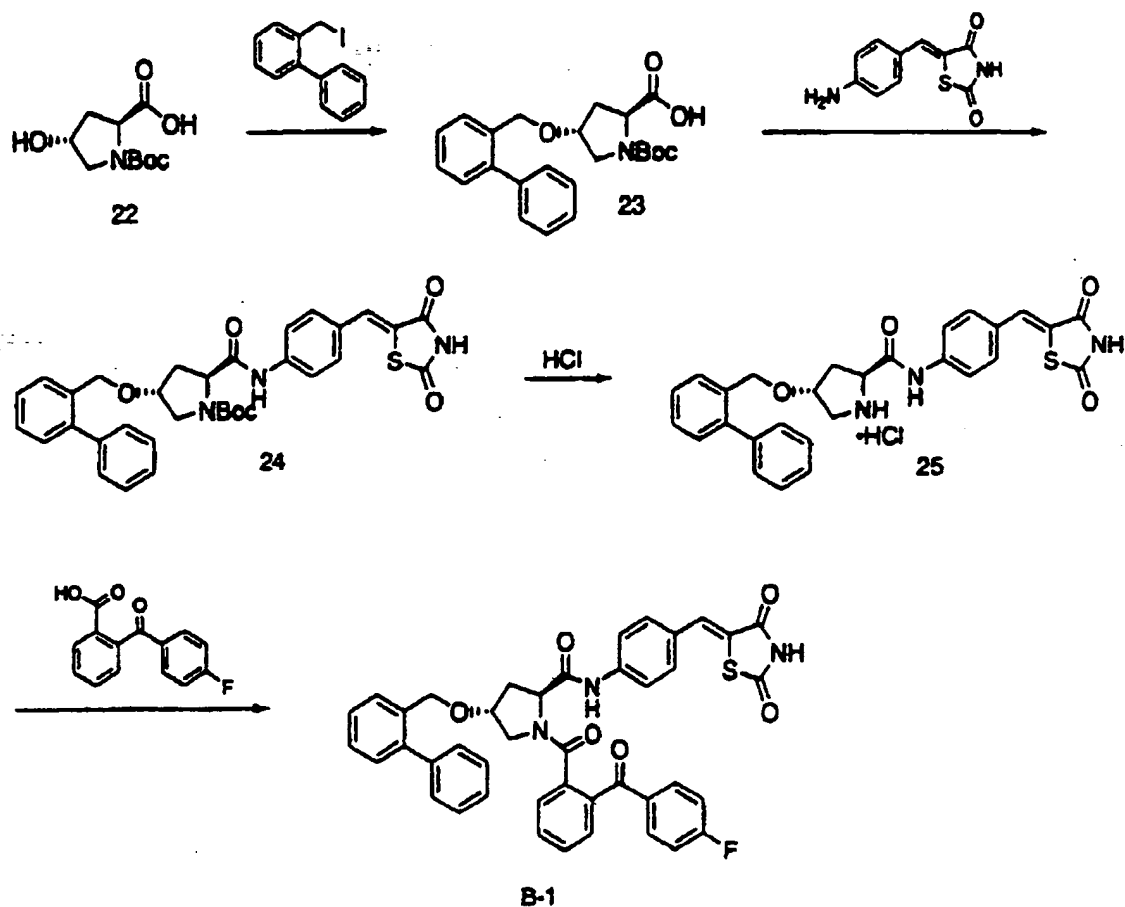
计算值 : C, 68.82; H, 4.51; N, 5.73; F, 2.59; S, 4.37%.

实测值 : C, 68.86; H, 4.67; N, 5.76; F, 2.52; S, 4.25%.

ii) 用相同的方法合成化合物 (B - 2) ~ 化合物 (B - 7)。其结果

如表 16 及表 17 所示

实施例 142 (B - 1 法)



(1) 22 → 23

将 N - Boc - 4 - 羟基 - L - 脯氨酸 (22) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (7) 相同地合成化合物 (23)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.47 (9H, s), 2.02-2.42 (2H), 3.30-3.62 (2H), 4.01 (1H, m), 4.24-4.50 (3H), 7.23-7.55 (9H).

IR ν_{max} (CHCl₃) : 1757, 1722, 1696, 1621cm⁻¹.

元素分析 C₂₃H₂₇NO₅

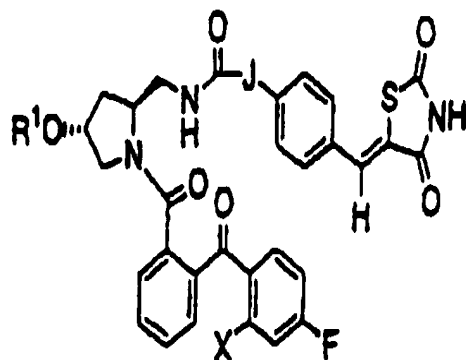
计算值 : C, 69.50; H, 6.85; N, 3.52%.

实测值 : C, 69.77; H, 6.71; N, 3.72%.

(2) 23 → 24

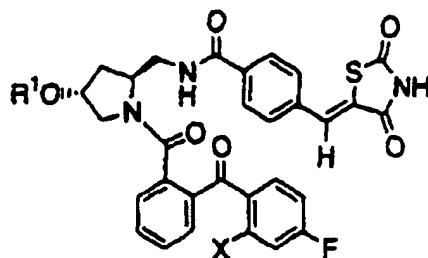
将上述化合物 (23) 作为原料, 与合成实施例 1 的化合物 (9) 相同地得到化合物 (24)。

表15



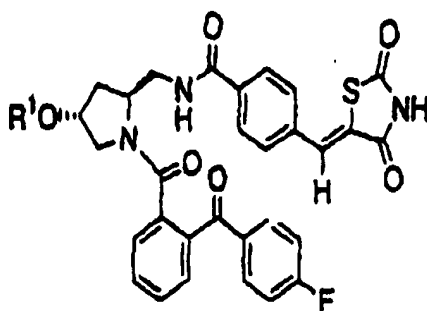
化合物 No.	R ¹	X	J	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-135		F	-	3.87 (3H, s) 7.78 (1H, s)
A-136		H	-	2.70 (3H, s) 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz) 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz)
A-137		H		6.57 (1H, d, J = 15.8 Hz) 7.78 (1H, s)
A-138		H	-	1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz) 7.80 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz)
A-139		H	-	1.30 (3H, d, J = 6.0 Hz) 1.31 (3H, d, J = 6.0 Hz) 7.78 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz)
A-140		H	-	1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.36 (3H, d, J = 6.3 Hz) 7.76 (1H, s)

表14



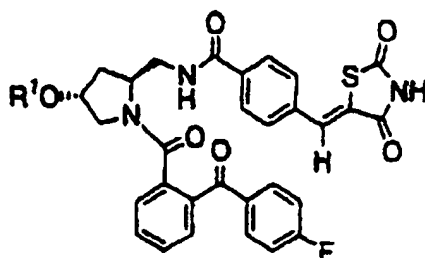
化合物 No.	R ¹	X	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-126		H	7.77 (1H, s)
A-127		H	1.35 (3H, t, J = 6.9Hz) 3.99 (2H, q, J = 6.9Hz) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-128		H	1.38 (3H, t, J = 6.9Hz) 4.05 (2H, q, J = 6.9Hz) 7.77 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-129		H	7.77 (1H, s)
A-130		H	7.76 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-131		F	0.86 (3H, d, J = 6.6Hz) 0.87 (3H, q, J = 6.6Hz) 7.78 (1H, s) 8.03 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-132		F	7.93 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-133		F	7.78 (1/2x1H, s) 7.79 (1/2x1H, s)
A-134		F	3.76 (3H, s) 7.15 (1H, dd, J = 7.8, 1.5Hz) 7.78 (1H, s) 8.04 (2H, d, J = 8.1Hz)

表13



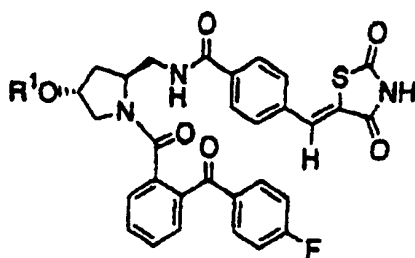
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-117		3.83 (3H, s) 7.79 (1H, s) 7.90 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-118		3.88 (3H, s) 7.77 (1H, s)
A-119		7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.5Hz)
A-120		0.97 (3H, d, J = 6.6Hz) 1.26 (3H, d, J = 6.6Hz) 3.79 (3H, s) 7.91 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-121		1.07 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.16 (3H, d, J = 6.0Hz) 7.77 (1H, s) 7.93 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-122		1.17 (3H, d, J = 6.0Hz) 1.22 (3H, d, J = 6.0Hz) 3.81 (3H, s) 7.76 (1H, s) 7.89 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-123		0.87 (3H, d, J = 6.6Hz) 0.88 (3H, d, J = 6.6Hz) 7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-124		0.95 (3H, d, J = 6.6Hz) 0.96 (3H, d, J = 6.6Hz) 7.77 (1H, s) 7.91 (2H, d, J = 8.4Hz)

表12



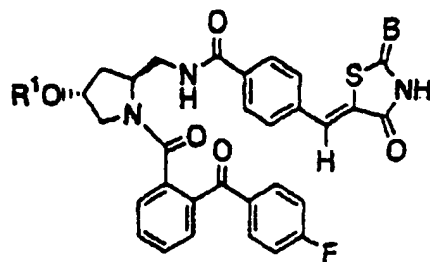
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-107		3.76 (3H, s) 6.67 (1H, d, J = 6.9Hz) 6.82 (1H, d, J = 8.4Hz) 7.76 (1H, s)
A-108		2.41 (3H, s) 6.84 (1H, d, J = 7.2Hz) 7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-109		6.86 (1H, d, J = 8.1Hz) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-110		1.41 (3H, t, J = 6.9Hz) 6.85 (1H, d, J = 7.5Hz) 7.78 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-111		6.89 (1H, d, J = 8.4Hz) 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz) 8.36 (1H, t, J = 2.0Hz)
A-112		6.88 (1H, d, J = 8.1Hz) 7.96 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-113		6.88 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.94 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-114		7.76 (1H, s)
A-115		1.05 (3H, d, J = 6.9Hz) 6.84 (1H, t, J = 7.7Hz)
A-116		3.77 (3H, s) 7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1Hz)

表11



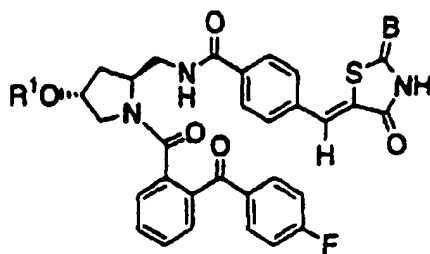
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-97		2.13 (3H, s) 7.76 (1H, s) 7.93 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-98		3.83 (3H, s) 7.78 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-99		3.86 (3H, s) 7.76 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-100		1.12 (3H, d, J = 6.9Hz) 1.21 (3H, d, J = 6.9Hz) 7.77 (1H, s)
A-101		5.99 (1H, d, J = 1.5Hz) 6.01 (1H, d, J = 0.9Hz) 7.77 (1H, s)
A-102		5.88 (1H, d, J = 1.5Hz) 6.06 (1H, d, J = 1.2Hz) 7.76 (1H, s)
A-103		7.75 (1H, s) 7.91 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-104		1.22 (3H, d, J = 6.9Hz) 1.27 (3H, d, J = 6.6Hz) 7.77 (1H, s)
A-105		8.66 (1H, dd, J = 5.0, 1.7Hz) 8.86 (1H, d, J = 2.1Hz)
A-106		6.78 (1H, dd, J = 7.8, 3.2Hz) 7.77 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.1Hz)

表10



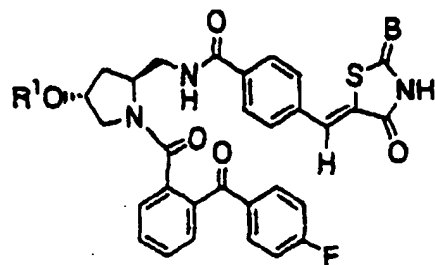
化合物 No.	R ¹	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-87		O	2.92 (6H, s) 7.78 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.29 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-88		S	2.92 (6H, s) 7.57 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz) 8.29 (1H, t, J = 5.0Hz)
A-89		O	7.78 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.29 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-90		O	5.75 (1H, s) 7.77 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.27 (1H, t, J = 5.0Hz)
A-91		O	3.28 (3H, s) 7.79 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.27 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-92		O	5.93 (1H, d, J = 8.2Hz) 6.65 (1H, d, J = 8.2Hz) 7.80 (1H, s) 7.97 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.28 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-93		O	7.06 (2H, t, J = 8.7Hz) 7.80 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-94		O	7.00 (2H, t, J = 8.1Hz) 7.92 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-95		O	7.02 (2H, t, J = 8.6Hz) 7.77 (1H, s) 7.95 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-96		O	7.00 (1H, s) 7.77 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.1Hz)

表9



化合物 No.	R ¹	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-77		O	6.48 (1H, d, J = 8.2Hz) 7.79 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.1Hz)
A-78		S	6.46 (1H, d, J = 8.4Hz) 6.70 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.56 (1H, s)
A-79		O	7.78 (1H, s) 7.97 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.2Hz) 8.30 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-80		S	7.56 (1H, s) 7.97 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.31 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-81		O	6.74 (1H, d, J = 7.9Hz) 7.79 (1H, s) 7.88 (1H, d, J = 8.2Hz) 8.00 (2H, d, J = 8.2Hz)
A-82		O	6.96 (1H, d, J = 16.5Hz) 7.04 (1H, d, J = 16.5Hz) 7.76 (1H, s)
A-83		O	3.96 (2H, s) 7.77 (1H, s)
A-84		O	7.06 (2H, dd, J = 8.7, 8.1Hz) 7.20 (1H, s) 7.74 (1H, s)
A-85		O	7.78 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz) 8.29 (1H, t, J = 5.1Hz)
A-86		O	7.81 (1H, s) 7.96 (2H, d, J = 8.5Hz) 8.23 (1H, t, J = 4.8Hz)

表 8



化合物 No.	R ¹	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-67		O	7.81 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.1Hz) 8.73 (1H, s)
A-68		S	7.60 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz) 9.77 (1H, s)
A-69		O	6.89 (1H, d, J = 8.7Hz) 7.78 (1H, s) 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-70		O	6.89 (1H, d, J = 8.7Hz) 7.80 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.7Hz)
A-71		O	7.78 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.6Hz) 9.14 (1H, s)
A-72		S	7.57 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.2Hz) 10.17 (1H, s)
A-73		O	6.67 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.06 (2H, t, J = 8.6Hz) 7.79 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz)
A-74		S	6.67 (1H, d, J = 7.4Hz) 7.06 (2H, t, J = 8.6Hz) 7.59 (1H, s) 8.00 (2H, d, J = 8.2Hz)
A-75		O	1.39 (9H, s) 7.81 (1H, s) 8.01 (2H, d, J = 8.4Hz)
A-76		O	6.64 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.81 (1H, s) 7.99 (2H, d, J = 8.4Hz)

元素分析 $C_{31}H_{25}N_4FO_3$

计算值: C, 71.53; H, 4.84; N, 10.76; F, 3.65%.

实测值: C, 71.47; H, 4.99; N, 10.81; F, 3.88%.

(5) 20 \rightarrow 21

将上述化合物(20)作为原料, 与从实施例 1 的化合物(7)合成(8)相同地合成化合物 (21)。

IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 1661, 1627, 1599 cm^{-1} .

II (6) 21 \rightarrow A - 67

将上述化合物 (21) 作为原料, 与从实施例 1 的化合物 (8) 合成 (9) 相同地合成化合物 (A - 67)。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.01 (1H, m), 2.51 (1H, m), 3.38-3.65 (3H), 3.92 (1H, m),

4.49 (1H, m), 4.74 (1H, br s), 6.86 (1H, d, $J = 8.1Hz$), 6.95-7.13 (4H), 7.21-7.64

(12H), 7.69-7.92 (2H), 7.81 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J = 8.1Hz$), 8.23 (1H, t, $J =$

5.1Hz), 8.73 (1H, br s).

IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 2106, 1663, 1632, 1598 cm^{-1} .

元素分析 $C_{42}H_{32}N_3FO_6S \cdot 0.3H_2O$

II) 计算值: C, 68.99; H, 4.49; N, 5.75; F, 2.60; S, 4.39%.

实测值: C, 69.02; H, 4.77; N, 5.72; F, 2.67; S, 4.24%.

同相同的方法合成化合物 (A - 68) ~ 化合物 (A - 141)。其

元素分析 $C_{23}H_{27}NO_5 \cdot 0.1H_2O$

计算值: C, 69.19; H, 6.87; N, 3.51%.

实测值: C, 69.13; H, 6.96; N, 3.63%.

(2) 17 \rightarrow 18

在化合物 (17) 6.04g (15.20mmol) 的四氢呋喃 (60ml) 溶液中, 在冰冷下加入硼氢化锂 497mg (22.82mmol), 在室温下搅拌 1 小时。在反应液中加入甲醇 (20ml), 搅拌 30 分钟, 加入醋酸乙酯 (300ml)。用水、饱和食盐水依次洗涤醋酸乙酯, 在减压下蒸出溶剂, 得到 6.37g (>100 %) 的粗化合物 (18)。

IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 3361, 1670 cm^{-1} .

(3) 18 \rightarrow 19

将粗化合物 (18) 作为原料, 与从实施例 1 的化合物 (4), 合成化合物 (5) 相同地, 以 98 % 的收率得到化合物 (19)。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.95-2.28 (2H), 3.11-4.18 (5H), 4.79 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2Hz$), 7.07 (1H, td, $J = 7.4, 1.2Hz$), 7.23-7.50 (7H).

IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 2107, 1686 cm^{-1} .

元素分析 $C_{22}H_{26}N_4O_3$

计算值: C, 66.99; H, 6.64; N, 14.20%.

实测值: C, 66.81; H, 6.83; N, 14.40%.

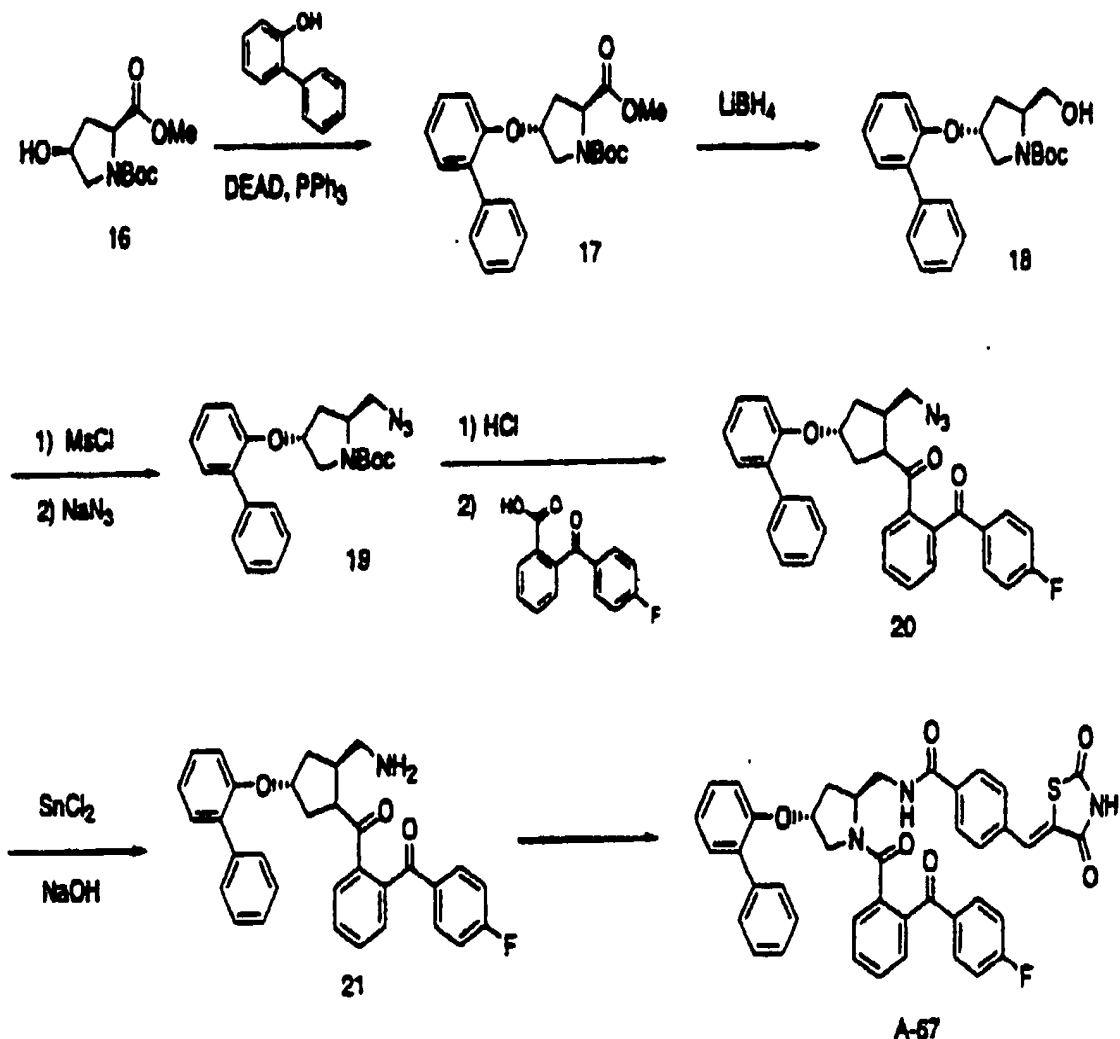
(4) 19 \rightarrow 20

将上述化合物(19)作为原料, 与从实施例 1 的化合物(9)合成 (A - 1) 相同地合成化合物 (20)。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.06 (1H, ddd, $J = 14.0, 7.8, 4.8Hz$), 2.25 (1H, m), 3.33 (1H, dd, $J = 12.6, 2.8Hz$), 3.50 (2H, d, $J = 2.8Hz$), 3.62 (1H, dd, $J = 12.6, 5.0Hz$), 4.28 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 8.2, 0.8Hz$), 6.99-7.53 (14H), 7.76-7.90 (2H), 7.83 (2H, m).

IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 2106, 1663, 1632, 1598 cm^{-1} .

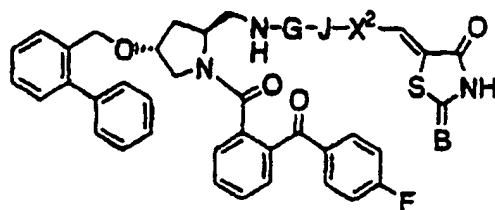
实施例 67 (A - 3 法)



(1) 16 → 17

在 N - Boc - 顺式 - 4 - 羟基 - L - 脯氨酸甲酯 (16) 5.46g (22.26mmol)、2 - 苯基苯酚 4.17g (24.50mmol) 及三苯基膦 6.60g (24.50mmol) 的四氢呋喃 (100ml) 溶液中, 在冰冷下一边搅拌; 一边滴入偶氮二羧酸二乙基酯 4.27g (24.52mmol) 的四氢呋喃 (30ml) 溶液。在室温下搅拌 18 小时后减压出溶剂, 将残渣溶解在乙醚 (100ml) 中。过滤生成的结晶, 减压浓缩滤液。用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1) 精制得到的残渣, 得到 6.19g (67 %) 的化合物

表7



化合物 No.	-G-J-X ² -	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-58		O	4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 7.89 (1H, s)
A-59		S	4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 7.70 (1H, s)
A-60		O	4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 7.71 (1H, s)
A-61		S	4.28 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.50 (1H, s)
A-62		O	4.27 (1H, d _{AB} , J = 11.0Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.0Hz)
A-63		S	4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.2Hz)
A-64		O	4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 6.76 (1H, d, J = 3.3Hz) 7.50 (1H, s)
A-65		O	4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J = 11.3Hz) 6.77 (1H, s)
A-66		O	4.24 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 6.92 (1H, d, J = 2.8Hz)

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.76-1.96 (1H), 2.14-2.32 (1H), 3.20-3.55 (3H), 3.70-4.19 (2H), 4.25 (1H, d_{AB}, J = 11.2Hz), 4.36 (1H, d_{AB}, J = 11.2Hz), 4.40-4.60 (1H), 7.08 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 4.0Hz), 7.20-7.70 (15H), 7.57 (1H, d, J = 4.0Hz), 7.79 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.18 (1H, m), 8.89 (1H, m).

5

IR ν_{\max} (nujol) : 1747, 1706, 1597, 1293cm⁻¹.

元素分析 C₄₁H₃₂N₃O₆S₂F · 0.5H₂O

计算值 : C, 65.24; H, 4.41; N, 5.57; S, 8.50; F, 2.52%.

实测值 : C, 65.25; H, 4.49; N, 5.61; S, 8.64; F, 2.48%.

10

用相同的方法, 合成化合物 (A - 59) ~ 化合物 (A - 66) 其结果如表 7 所示。

钠水溶液、水、饱和食盐水依次洗涤有机层，用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂，得到 1.11g (99 %) 的乙醇 (13)。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.65-1.80 (1H), 2.50 (1H, m), 3.10-3.40 (2H),
3.45-3.65 (2H), 3.90-4.25 (2H), 4.38 (2H, m), 4.82 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=3.8Hz),
7.25-7.50 (10H), 8.34(1H, m).

(4) 13 \rightarrow 14

在乙二酰氯 0.282ml (3.2mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中在 -78 °C 下滴入二甲基亚砷 0.45ml (6.3mmol) 二氯甲烷 (1ml) 溶液。在相同温度下搅拌 10 分钟后，再用 15 分钟滴入化合物 (13) 1.1g (2.1mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液，在室温下搅拌 1.5 小时。用氯仿稀释反应液，用 2 当量盐酸、5 % 碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水依次洗涤，用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂，用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1 \rightarrow 1 : 1) 精制得到的残渣，得到 0.91g (83 %) 的化合物 (14)。

薄层色谱 R_f = 0.4 (己烷: 醋酸乙酯 = 1:1)

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.60-1.80 (1H), 2.14 (1H, m), 3.10-3.40 (2H),
3.50-3.70 (2H), 3.98 (1H, m), 4.05-4.25 (1H), 4.39 (2H, m), 7.25-7.55 (9H), 7.58
(1H, d, J = 4.0Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.8Hz), 8.84(1H, m), 9.93 (1H, s).

(5) 14 \rightarrow 15

在化合物 (14) 900mg (1.73mmol) 的甲苯 (20ml) 中，分别加入 0.17ml 的噻唑烷二酮 240mg (2.1mmol)、吡啶及醋酸的甲苯溶液 (1M)，加热回流 16.5 小时。在减压下蒸出溶剂后，用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇 = 100 : 1) 精制，得到 610mg (57 %) 的目的化合物 (15)。

薄层色谱 R_f = 0.2 (己烷: 醋酸乙酯 = 1 : 1)

(6) 15 \rightarrow A - 58

将上述化合物 (15) 作为原料，与从实施例 1 的化合物 (9) 与合成 (A - 1) 相同地合成 (A - 58)。

(1) 8 → 11

在用实施例 1 配制的化合物(8) 1.16g (3.0mmol) 的二甲基甲酰胺 (30ml) 溶液中, 在室温下依次加入噻吩-2,5-二甲酸单二苯基甲基酯 1.0g (3.0mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 450mg (3.3mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 640mg (3.3mmol), 搅拌 17 小时。将反应液注入水中, 用 2 当量盐酸调节成酸性, 用醋酸乙酯萃取。将有机层用 5% 碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 3:1) 精制, 得到 1.51g (71%) 的目的物 (11)。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.70 (1H, m), 2.18 (1H, m), 3.10-3.40 (2H), 3.45-3.70 (2H), 3.90-4.05 (1H), 4.05-4.25 (1H), 4.35 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.42 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 7.05 (1H, s), 7.20-7.50 (20H), 7.79 (1H, d, J=4.0Hz), 8.75 (1H, m).

(2) 11 → 12

将化合物(11) 1.51g (2.15mmol) 溶解在甲醇 (15ml) 及二甲基亚砜 (5ml) 中, 加入 1 当量氢氧化钾 (4ml) 在室温下搅拌 17.5 小时。在减压下蒸出甲醇。在得到的残渣中加入水进行溶解, 用乙醚洗涤。用 2 当量盐酸将水层调节成酸性, 用醋酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到 1.16g (100%) 的化合物 (12)。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.79 (1H, m), 2.13 (1H, m), 3.20-3.45 (2H), 3.45-3.70 (2H), 3.90-4.05 (1H), 4.05-4.25 (1H), 4.34 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.41 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 7.20-7.60 (10H), 7.77 (1H, d, J=4.0Hz), 8.65 (1H, m).

(3) 12 → 13

将化合物 (12) 1.15g (2.1mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中, 冰冷下, 一边搅拌; 一边依次加入三乙胺 (0.3ml)、氯碳酸酯 (0.2ml), 在相同温度下搅拌 1 小时。过滤析出的盐, 在室温下, 将滤液滴入硼氢化钠 0.24g (6.3mmol) 的水悬浮液中, 搅拌 3.5 小时。将反应混合物... 用 2 当量盐酸调节成酸性, 用醋酸乙酯萃取。用 5% 碳酸氢

实施例 58 (A - 2 法)

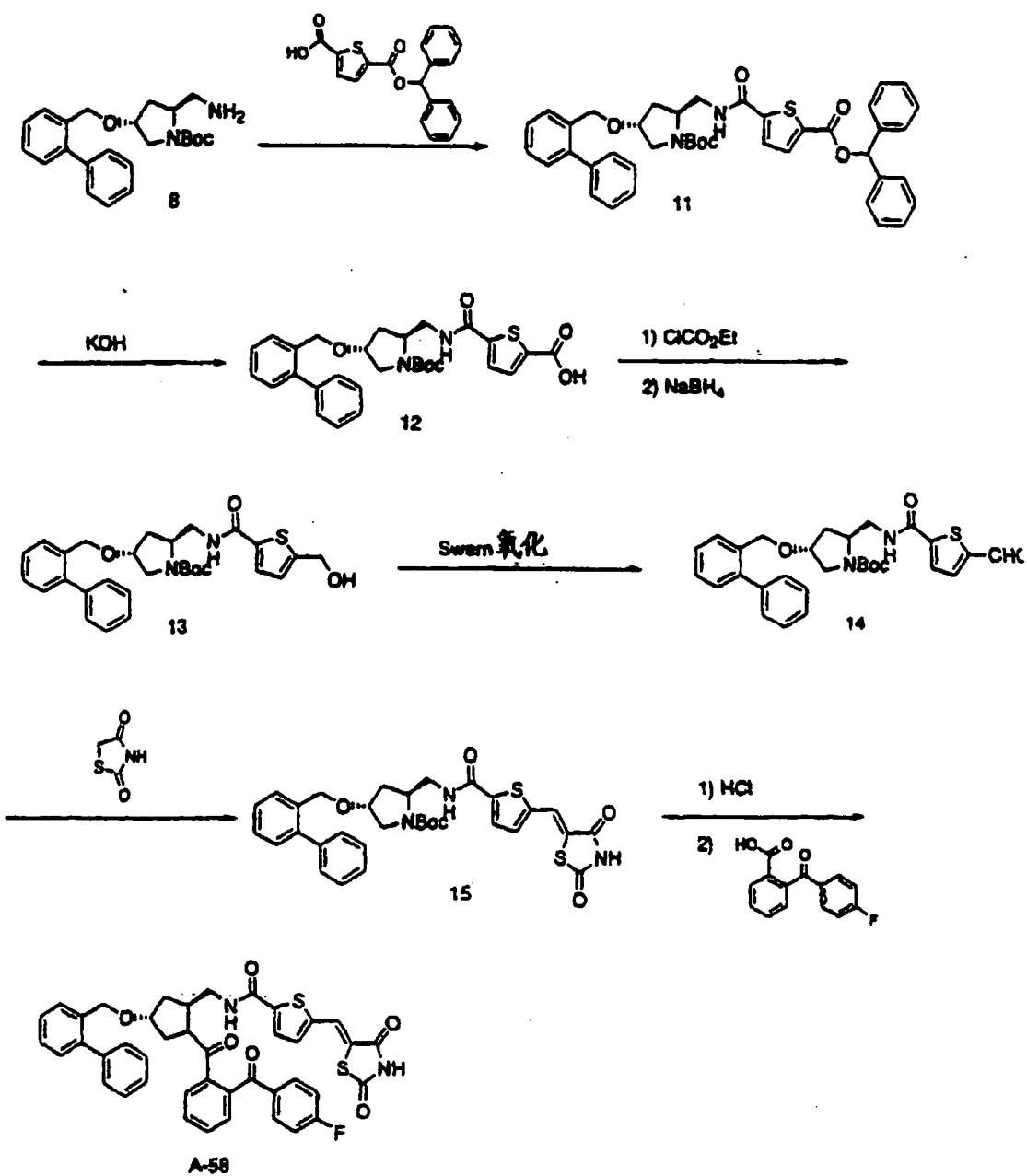
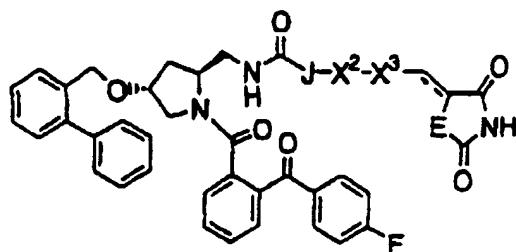
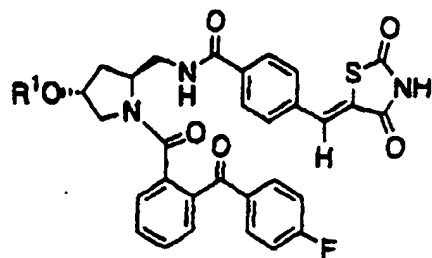


表6



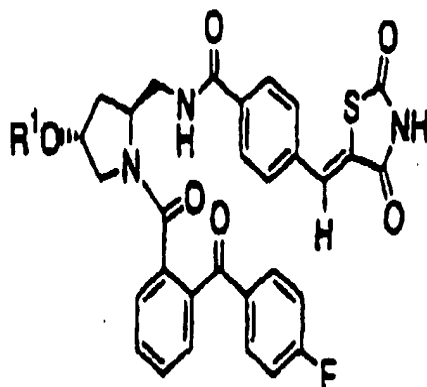
化合物 No.		NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-49		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 6.69 (1H, dd, J = 11.4, 15.3Hz) 7.01 (1H, d, J = 15.3Hz)
A-50		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.60 (1H, s)
A-51		1.60-2.25 (4H, m), 2.69 (2H, m) 4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.46 (1H, m)
A-52		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 6.54 (1H, d, J = 12.6Hz) 7.75 (1H, s)
A-53		4.25 (1H, d _{AB} , J = 12.0Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 12.0Hz) 6.92 (1H, t, J = 7.5Hz)
A-54		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 6.64 (1H, s)
A-55		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 6.46 (1H, d, J = 14.4Hz)
A-56		4.26 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 7.79 (1H, s) 8.03 (1H, s)
A-57		4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J = 11.4Hz)

表5



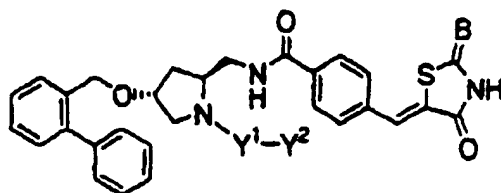
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-39		4.24 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 7.74 (1H, s)
A-40		4.62 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 4.73 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 7.75 (1H, s)
A-41		3.68 (3H, s) 7.75 (1H, s)
A-42		4.48 (1H, d _{AB} , J = 12.0Hz) 4.56 (1H, d _{AB} , J = 12.0Hz) 7.70 (1H, s)
A-43		4.51 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.63 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 7.78 (1H, s)
A-44		4.20 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.29 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.75 (1H, s)
A-45		4.20 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.75 (1H, s)
A-46		4.25 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.39 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 7.72 (1H, s)
A-47		4.29 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.40 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 7.77 (1H, s)
A-48		4.45 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 4.50 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz) 7.77 (1H, s)

表4



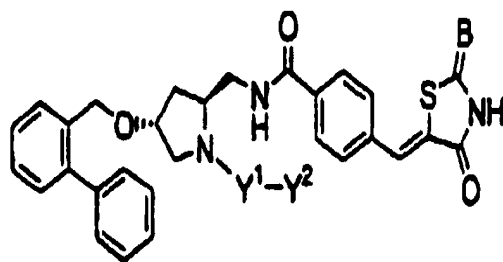
化合物 No.	R ¹	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-29		5.27 (1H, s) 7.78 (1H, s)
A-30		4.23 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz) 4.31 (1H, d _{AB} , J = 11.1Hz)
A-31		4.42 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 4.51 (1H, d _{AB} , J = 11.7Hz) 7.78 (1H, s)
A-32		4.32 (1H, d _{AB} , J = 11.9Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J = 11.9Hz) 7.78 (1H, s)
A-33		4.45 (1H, d _{AB} , J = 12.9Hz) 4.50 (1H, d _{AB} , J = 12.9Hz) 7.75 (1H, s)
A-34		4.36 (1H, d _{AB} , J = 12.5Hz) 4.42 (1H, d _{AB} , J = 12.5Hz) 7.77 (1H, s)
		4.05 (1H, d _{AB} , J = 12.3Hz)

表3



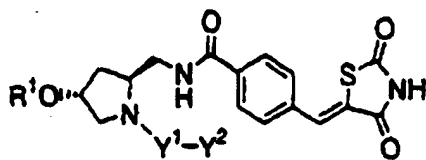
化合物 No.	$-Y^1-Y^2$	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-21		O	4.22 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.78 (1H, s)
A-22		O	4.26 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.77 (1H, s)
A-23		O	4.25 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.77 (1H, s)
A-24		O	4.34 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.69 (1H, s)
A-25		O	4.23 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.41 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.69 (1H, s)
A-26		O	4.20 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.83 (1H, s)
A-27		S	2.30 (3H, s) 4.22 (1H, d _{AB} , J=11.2 Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.58 (1H, s)
A-28		S	4.26 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.37 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.56 (1H, s)

表2



化合物 No.	-Y ¹ -Y ²	B	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-11		O	(DMSO-d ₆) 4.33 (2H, s) 7.82 (1H, s)
A-12		O	4.22 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.82 (1H, s)
A-13	-	-	-
A-14		O	4.22 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.33 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 7.81 (1H, s)
A-15	-	-	-
A-16		O	4.25 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.77 (1H, s)
A-17		O	4.24 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.78 (1H, s)
A-18		O	4.25 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.36 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.79 (1H, s)
A-19		O	4.23 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.34 (1H, d _{AB} , J=11.4 Hz)

表1



化合物 No.	R ¹	-Y ¹ -Y ²	NMR (CDCl ₃) δ ppm
A-1			4.24 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.35 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.78 (1H, s)
A-2			4.34 (1H, d _{AB} , J=11.8 Hz) 4.48 (1H, d _{AB} , J=11.8 Hz) 7.77 (1H, s)
A-3			4.41 (2H, s) 7.78 (1H, s)
A-4			4.41 (1H, d _{AB} , J=12.0 Hz) 4.50 (1H, d _{AB} , J=12.0 Hz) 7.77 (1H, s)
A-5			4.35 (1H, d _{AB} , J=11.8 Hz) 4.46 (1H, d _{AB} , J=11.8 Hz) 7.78 (1H, s)
A-6			4.40 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.48 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.71 (1H, s)
A-7			4.41 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 4.47 (1H, d _{AB} , J=11.1 Hz) 7.70 (1H, s)
A-8			4.39 (1H, d _{AB} , J=11.0 Hz) 4.48 (1H, d _{AB} , J=11.0 Hz) 7.79 (1H, s)
A-9			4.34 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 4.45 (1H, d _{AB} , J=11.3 Hz) 7.80 (1H, s)
A-10			4.33 (1/2x1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.37 (1/2x1H, d _{AB} , J=11.7 Hz) 4.43 (1/2x1H, d _{AB} , J=11.4 Hz) 4.49 (1/2x1H, d _{AB} , J=11.7 Hz) 7.79 (1/2x1H, s) 7.82 (1/2x1H, s)

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.81 (1H, ddd, J=5.0, 7.6, 13.8Hz), 2.19-2.28 (1H), 3.25 (1H, dd, J=4.1, 12.0Hz), 3.34 (1H, d, J=12.0Hz), 3.41 (1H, ddd, J=5.4, 6.9, 14.1Hz), 3.87-3.95 (2H), 4.24 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.35 (1H, d_{AB}, J=11.1Hz), 4.52 (1H, dq, J=2.6, 7.3Hz), 7.24-7.62 (18H), 7.74 (2H, d, J=7.8Hz), 7.78 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.5Hz), 8.25 (1H, t, J=5.0Hz).

IR ν_{\max} (KBr) : 3405, 3058, 1749, 1708, 1655, 1624, 1577, 1317, 1152cm⁻¹.

元素分析 C₄₃H₃₅N₃SO₆·0.5H₂O

计算值 : C, 70.67; H, 4.97; N, 5.75; S, 4.39%.

实测值 : C, 70.75; H, 4.98; N, 5.68; S, 4.49%.

用同样的方法合成化合物 (A - 2) ~ 化合物 (A - 57)。其结果如表 1 ~ 表 6 所示。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.60-1.83 (1H), 2.05-2.25 (1H), 3.05-4.30 (6H), 4.37 (1H, d_{AB}, J=11.0Hz), 4.42 (1H, d_{AB}, J=11.0Hz), 7.20-7.60 (9H), 7.53 (2H, d_{AB}, J=8.3Hz), 7.82 (1H, s), 7.96 (2H, d_{AB}, J=8.3Hz), 8.68 (1H, br s), 9.07 (1H, br s).
IR ν_{\max} (KBr) : 3411, 1750, 1708, 1667, 1611, 1542, 1405, 1318, 1296, 1162, 1120cm⁻¹.

元素分析 C₃₄H₃₃N₃SO₆

计算值 : C, 66.54; H, 5.75; N, 6.85; S, 5.22%.

实测值 : C, 66.33; H, 5.83; N, 6.76; S, 5.07%.

(9) 9 \rightarrow 10

在化合物(9) 21.87g (35.63mmol) 的醋酸乙酯 (100ml) 溶液中, 一边搅拌; 一边在室温下加入 4 当量盐酸的醋酸乙酯溶液 (80ml), 搅拌 2 小时后, 滤取沉淀, 得到 17.23g (88%) 的盐酸盐 (10)。

NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.72 (1H, m), 2.07 (1H, m), 3.00-3.92 (5H), 4.12-4.22 (1H), 4.36 (1H, d_{AB}, J=11.3Hz), 4.39 (1H, d_{AB}, J=11.3Hz), 7.20-7.59 (9H), 7.71 (2H, d_{AB}, J=8.2Hz), 7.84 (1H, s), 8.05 (2H, d_{AB}, J=8.2Hz), 9.05 (1H, t, J=5.6Hz), 9.22-9.72 (1H, br), 11.80-12.10 (1H, br), 12.43-13.00 (1H, br).

IR ν_{\max} (KBr) : 3421, 3237, 1748, 1705, 1637, 1610, 1541, 1300, 1153cm⁻¹.

(10) 元素分析 C₂₉H₂₈N₃ClSO₄·1.1H₂O

计算值 : C, 61.12; H, 5.34; N, 7.37; Cl, 6.22; S, 5.63%.

实测值 : C, 61.17; H, 5.14; N, 7.33; Cl, 6.29; S, 5.49%.

(10) 10 \rightarrow A - 1

在上述盐酸盐 (10) 111.4mg (0.202mmol) 的 N,N - 二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液中, 的室温下依次加入 2 - 苯甲酰苯甲酸 50.4mg (0.223mmol)、1 - 羟基苯并三唑水合物 34.1mg (0.223mmol)、1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 42.7mg (0.223mmol) 及三乙胺 0.042ml (0.303mmol), 搅拌 2 小时。在反应液中加入醋酸乙酯 (30ml), 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇 = 100 : 1) 精制, 得到 94.1mg (64.6%) 的目的物 (A - 1)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72-2.15 (2H), 3.06-4.14 (6H), 4.38 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.20-7.56 (9H).

IR ν_{max} (Film) : 2103, 1649, 1394, 1256, 1164, 1121 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$

计算值 : C, 67.63; H, 6.91; N, 13.72%.

实测值 : C, 67.43; H, 6.97; N, 13.64%.

(7) 7 \rightarrow 8

在化合物(7) 19.32g (47.30mmol) 的乙醇 (194ml) 溶液中, 在冰冷下一边搅拌; 一边加入将氯化亚锡二水合物 16.01g (71.00mmol) 溶解在 2 当量氢氧化钠水溶液 (142ml) 的溶液, 在相同温度下搅拌 1 小时。过滤沉淀, 在减压下浓缩滤液后; 加入醋酸乙酯 (200ml), 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到 18.09g (100%) 的油状目的物 (8)。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.31 (2H, s), 1.45 (9H, s), 1.78-2.12 (2H), 2.68-2.90 (2H), 3.19-4.05 (4H), 4.38 (2H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.23-7.54 (9H).

IR ν_{max} (Film) : 3372, 1691, 1397, 1254, 1168, 1118 cm^{-1} .

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C, 70.56; H, 7.98; N, 7.16%.

实测值 : C, 70.45; H, 7.89; N, 7.07%.

(8) 8 \rightarrow 9

在化合物(8) 13.84g (36.18mmol) 的 N,N - 二甲基甲酰胺 (200ml) 溶液中, 在室温下依次加入 4 - (2,4 - 二氧代噻唑烷 - 5 - 苄基甲基) 苯甲酸 9.02g (36.18mmol)、1 - 羟基苯并三唑水合物 5.54g (36.18mmol)、1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 7.63g (39.80mmol), 搅拌 1 小时。在反应液中加入醋酸乙酯 (400ml), 用水、饱和食盐水依次洗涤用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇 = 49 : 1)

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42-1.90 (16H), 2.02-2.24 (1H), 3.34-3.92 (6H), 4.11 (1H, s), 4.28 (1H, br s), 4.88 (1H, m).

(4) 4 \rightarrow 5

在 18.9g (62.71mmol) 的化合物 (4) 的四氢呋喃 (150ml) 溶液中, 在冰冷下一边搅拌; 一边加入三乙胺 12ml 及甲磺酰氯 8.71g (76.0mmol), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在反应液中加入醋酸乙酯 (400ml), 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷: 醋酸乙酯 = 2 : 1) 进行精制, 得到 15.48g 的油状目的物 (5)。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.53 (3H, m), 1.60-1.88 (2H), 1.93-2.25 (2H), 3.20-3.92 (7H), 4.08 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.65 (1H, m).

(5) 5 \rightarrow 6

在 15.48g (47.43mmol) 的化合物 (5) 的甲醇 (400ml) 溶液中, 加入对甲苯磺酸水合物 400mg, 在室温下搅拌 15 小时。在反应液中加入三乙胺 (1ml), 在减压下蒸出溶剂后, 溶于醋酸乙酯 (200ml) 中, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 将得到的油状物 (11.5g) 直接用于以下的反应。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.70 (1H, br s), 2.05 (2H, m), 3.08-4.20 (5H), 4.46 (1H, m).

(6) 6 \rightarrow 7

在化合物 (6) 19.16g (79.08mmol) 的 N,N - 二甲基甲酰胺 (160ml) 溶液中加入 60 % 氢化钠 (3.48g, 86.99mmol), 在 50 $^{\circ}$ C 下, 搅拌 20 分钟。接着, 在冰冷下, 一边搅拌; 一边加入 2 - 苯基苄基碘 (23.26g, 79.08mmol) 的 N,N - 二甲基甲酰胺 (40ml) 溶液, 在室温下, 搅拌 1 小时 40 分钟。将反应液溶解在醋酸乙酯 (200ml) 中, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 用硅胶柱色谱精得到的残渣 (己烷: 醋酸乙酯 = 4 : 1), 得到 23.89g (74 %) 的目的物 (7)。

(1) 1 → 2

在 4 - 羟基 - L - 脯氨酸甲基酯盐酸盐 (1) 18.14g (99.88mmol) 的二噁烷 (150ml) 溶液中, 在冰冷下, 一边搅拌; 一边加入 10 % 碳酸钠水溶液 (120ml), 进而, 加入二叔丁基二碳酸酯 26.19g (120.0mmol), 在相同温度下搅拌 2 小时后, 升到室温后, 继续搅拌 17 小时。过滤不溶物, 用醋酸乙酯 (300ml) 萃取滤液, 用水、饱和食盐水依次洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到 24.0g (98.0%) 的油状化合物 (2) 。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.42 (2/3x9H, s), 1.46 (1/3x9H, s), 1.81-2.38 (3H).

3.40-3.68 (2H), 3.71 (1H, s), 3.73 (3H, s), 4.36-4.55 (2H).

(2) 2 → 3

在 24.0g (97.85mmol) 的化合物 (2) 的氯仿 (300ml) 溶液中, 在冰冷下, 一边搅拌; 一边加入二氢吡喃 10.0g (118.9mmol) 及对甲苯磺酸水合物 350mg, 在相同温度下, 搅拌 1 小时后, 在室温下进一步搅拌 5 小时。将反应液用 5 % 碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥。将在减压下蒸出溶剂后得到的残渣, 用硅胶柱色谱 (己烷 : 醋酸乙酯 = 2 : 1) 进行精制, 得到 22.2g (68.9%) 的物 (3) 。

NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 (2/3x9H, s), 1.46 (1/3x9H, s), 1.53 (4H, m), 1.60-1.90

(2H), 1.98-2.50 (2H), 3.39-3.75 (3H), 3.73 (2/3x3H, s), 3.74 (1/3x3H, s), 3.83 (1H,

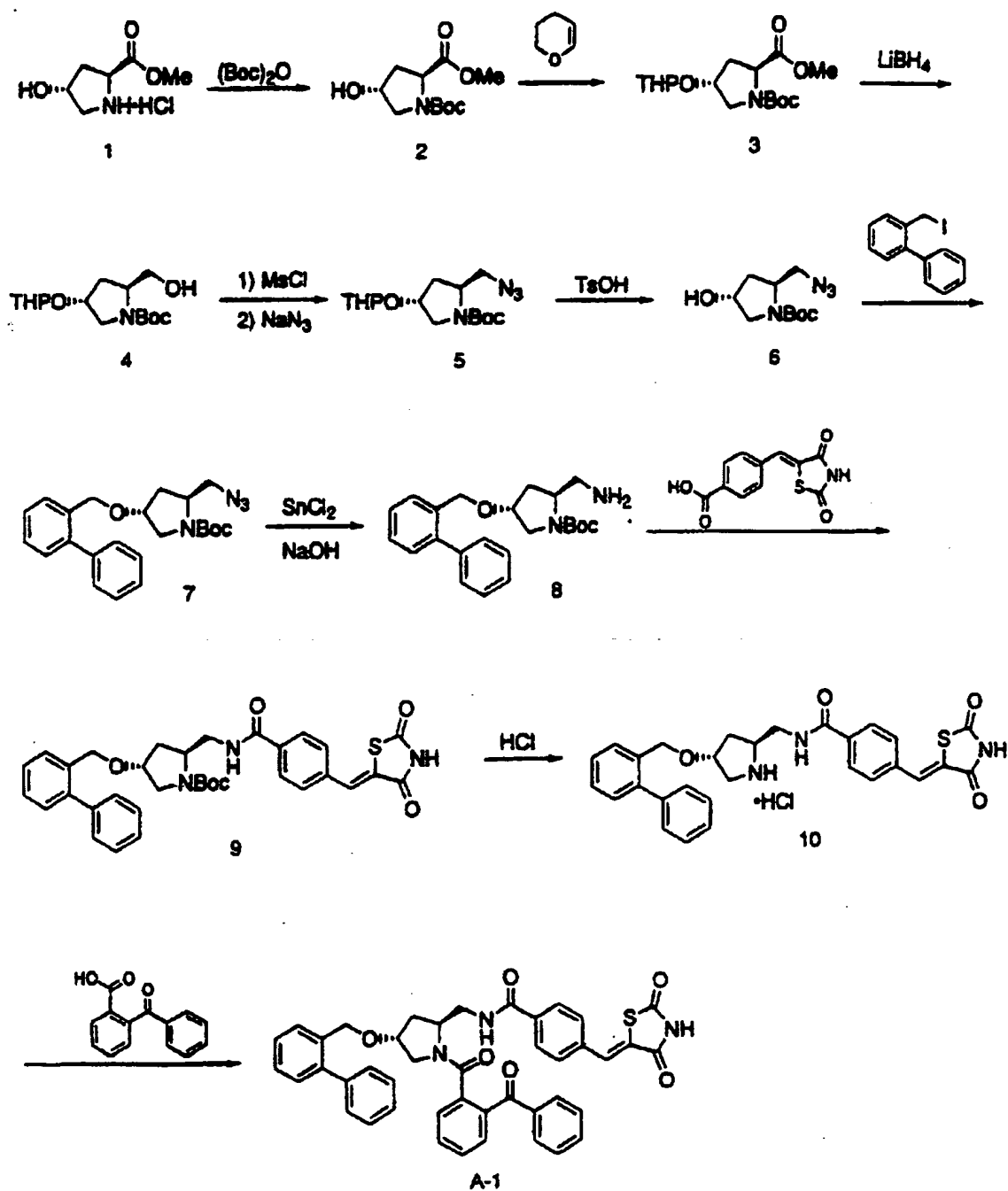
m), 4.27-4.47 (2H), 4.61-4.70 (1H).

(3) 3 → 4

在化合物 (3) 22.2g (67.4mmol) 的四氢呋喃 (300ml) 溶液中, 在冰冷下一边搅拌; 一边加入硼氢化锂 2.2g (101mmol), 在相同温度下搅拌 3 小时后, 在室温下, 继续搅拌 17 小时。在反应液中加入甲醇 (1ml), 进而, 加入冰水 (500ml), 最后, 加入 10 % 盐酸

实施例

实施例 1 (A-1 法)



本发明化合物基于 cPLA₂ 抑制活性，具有抑制产生花生四烯酸、前列腺素 E₂ 及白三烯 C₄ 的作用，可预防和治疗由于前列腺素及白三烯引起的疾病。

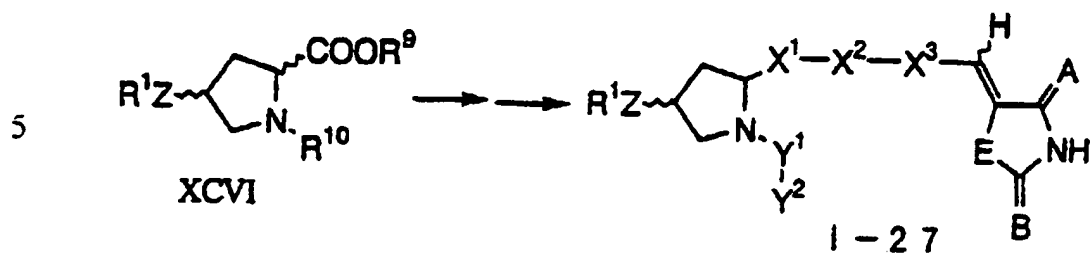
具体地，可作为风湿性关节炎、哮喘、炎症性大肠炎、缺血再回流的障碍、过敏性鼻炎、干癣的预防或治疗剂使用。

将本发明化合物以上述疾病的治疗或预防作为目的对于人给药时，可作成散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂、液体制剂等经口或作成注射剂、栓剂、经皮吸收剂、吸入剂等非经口给药。另外，在本化合物的有效量中，可根据需要，混合适于其剂型的赋形剂、结合剂、湿润剂、崩解剂、润滑剂等医药用添加剂，作成医药制剂。对于注射剂时，可与适当的载体同时进行灭菌处理作成制剂。

给药量根据疾病的状态、给药途径、患者年龄或体重而不同、最终要根据医生的诊断，但成人经口给药时，通常是 1 ~ 100mg/kg/日、优选的是 10 ~ 50mg/kg/日、非经口给药时，通常是 0.1 ~ 10mg/kg/日、优选的是 1 ~ 5mg/kg/日给药。也可将其分成 1 次或数次给药。

以下，用实施例及试验例进一步详细地说明本发明，但本发明不受

< Q 法 >



10 (式中, A、B、E、R⁹、R¹⁰、X¹、X²、Y¹及Y²与上述相同定义、吡咯烷环上的波状线表示其键是分别独立的R或S配置,双键上的波状线表示氢原子对于E是顺式或反式。)

本方法是A法及I法等所述的化合物2位、4位的不同立体配置的化合物的合成法。用上述方法制造的4位上具有氧原子的化合物是(2β, 4α)配置、在4位上具有硫原子的化合物是(2β, 4β)及(2β, 4α)配置。对于Q法,合成在4位上具有氧原子或硫原子(2β, 4β)、(2α, 4β)、(2α, 4α)配置的化合物。

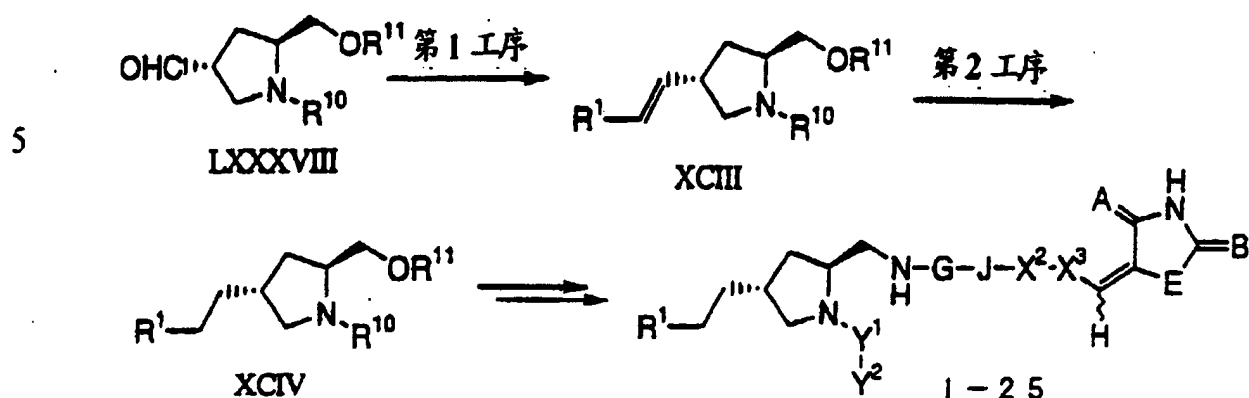
在J. Org. Chem., 1981, 46, 2954 - 2960(J. K. Still et. al.)及特开平5 - 294970 (US 5317016)中哪一个文献中都记载着原料,各个官能基的变换可通过与已知方法相同的反应而进行。但是,在存在给反应带来障碍的取代基时,可预先用Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等所述的方法进行保护,在所希望的阶段,只要除去其保护基就可以。

分别具体地表示了限定的取代基或取代基位置,但可适当利用上述的A法~Q法,合成本发明化合物。

25 对于“本发明化合物”,也包含药理学允许的盐、或其水合物。例如可举出碱金属(锂、钠、钾等)、碱土类金属(镁、钙等)、铵、有机碱及与氨基酸的盐或与无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸)、及有机酸(醋酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等)的盐。这些盐可通过通常方法而形成。形成水合物时,也可与任意数的水分子30 配位。

另外,本发明化合物不限于特定的异构体,包括所有的可能的异构体和外消旋体。

< O - 3 法 >



10

(式中, A、B、E、G、J、R¹、R¹⁰、R¹¹、X²、X³、Y¹、Y²及波状线按照上述定义。)

工序 1 (LXXXVIII → XCIII)

15 本工序可与 E - 1 法工序 2 相同地进行。

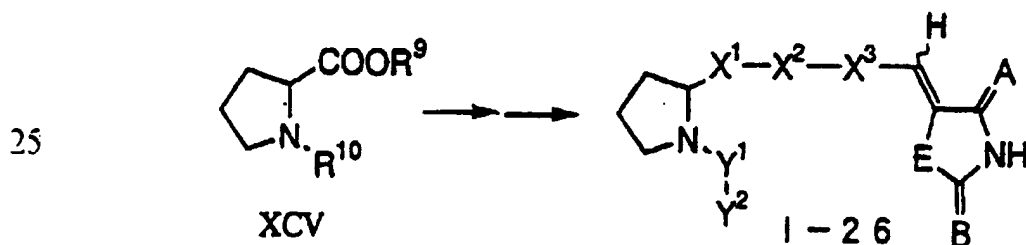
工序 2 (XCIII → XCIV)

本工序可通过上述接触加氢反应而进行。

进而, 将羟基的保护基进行脱保护后 (例如保护基是叔丁基二甲基甲硅烷基时, 可通过在四氢呋喃等溶剂中, 用氯化四丁基铵处理。) 进行与 A - 3 法工序 3 ~ 工序 7 相同的反应, 可得到目的化合物。

20

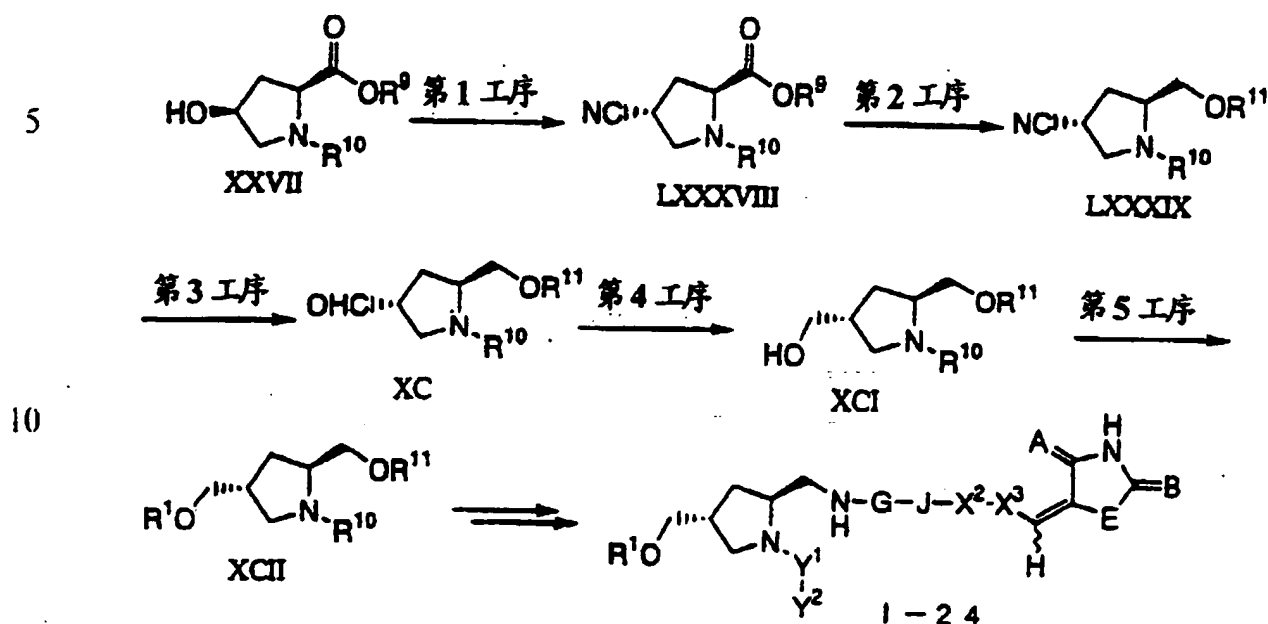
< P 法 >



30 (式中, A、B、E、R⁹、R¹⁰、X¹、X²、X³、Y¹、Y²及波状线与上述定义相同。)

本方法是吡咯烷环的 4 位是无取代的化合物的合成法。除了作为初始物质使用脯氨酸之外, 可用已知的方法得到目的化合物。

< O - 2 法 >



(式中, A、B、E、G、J、R¹、R⁹、R¹⁰、R¹¹、X²、X³、Y¹、Y²及波状线按照上述定义。)

工序 1 (XXVII → LXXXVIII)

本工序可与 E - 2 法工序 1 相同地进行。

工序 2 (LXXXVIII → LXXXIX)

20 本工序是进行与 A - 1 法工序 3 相同的反应变换成羟基体后, 保护生成的羟基的工序。例如保护是叔丁基二甲基甲硅烷基时, 可通过在二甲基甲酰胺等溶剂中, 在咪唑基存在下, 加入叔丁基二甲基甲硅烷氯等甲硅烷化剂而进行。

工序 3 (LXXXVIX → XC)

25 本工序可与 E - 2 法工序 2 相同地进行。

工序 4 (XC → XCI)

本工序可与 F - 2 法工序 1 相同地进行。

工序 5 (XCI → XCII)

本工序可与 A - 3 法工序 1 相同地进行。

30 进而, 将羟基的保护基进行脱保护后 (例如保护基是叔丁基二甲基甲硅烷基时, 可通过在四氢呋喃等溶剂中, 用氯化四丁基铵进行处理。) 进行与 A - 3 法工序 3 ~ 工序 7 相同的反应, 可得到目的化合物。

(式中, A、B、E、G、J、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 及波状线按照上述定义。)

工序 1 (LXXXIV \rightarrow LXXXV)

本工序是保护了羧基后, 保护吡咯烷环的仲胺的工序。例如 1) 可通过在甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃等溶剂中, 与亚硫酸氯反应, 作成酰卤化物, 进而, 加入甲醇、乙醇等醇, 得到甲酯体、乙酯体、2) 在 R^{10} 是 Boc 时, 作为催化剂加入二甲基氨基吡啶, 进行与 A-1 法工序 1 相同的反应而实施。(P. A. Grieco et.al., J.Org. Chem., 1983, 48, 2424 - 2426.)

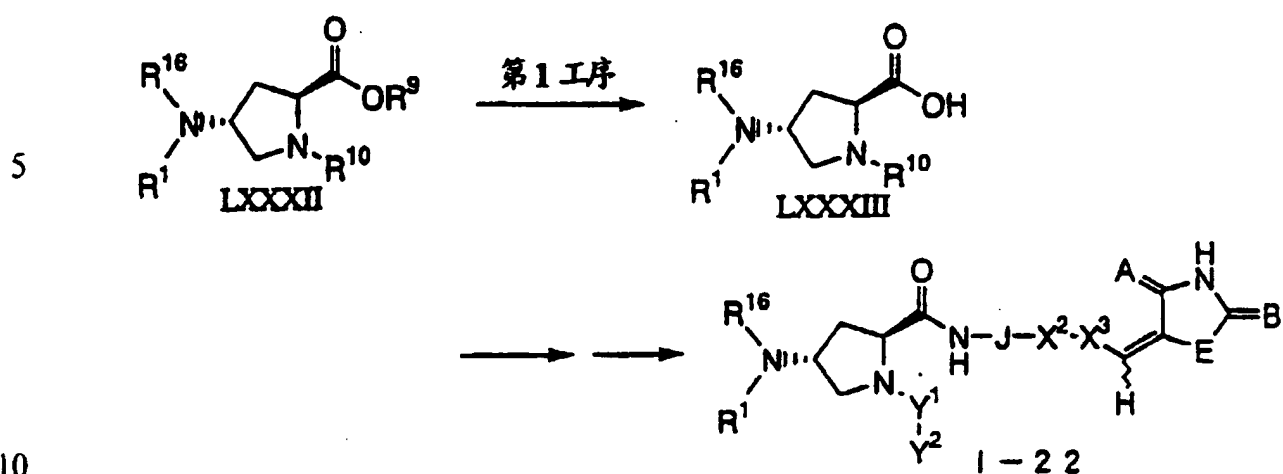
10 工序 2 (LXXXV \rightarrow LXXXVI)

本工序是在羧基的 α 位 (吡咯烷环的 4 位) 上导入“也可有取代的芳烷基”的工序。例如可在四氢呋喃等溶剂中, 在六甲基二硅氮烷锂等碱的存在下, 使卤代烷基 (例如苄基氯) 反应而进行 (J. Ezquerria et.al., Tetrahedron, 1993, 49(38)8665 - 8678)。

15 工序 3 (LXXXVI \rightarrow LXXXVII)

本工序是还原吡咯烷环 5 位的酮的工序。例如可在醚、甲苯等溶剂中, 与三乙基硼氢化锂等还原剂反应, 进而, 在 BF_3 醚合物等的路易斯酸存在下, 与三乙基硅烷反应而进行 (C. Pedregal et.al., Tetrahedron

< N 法 >



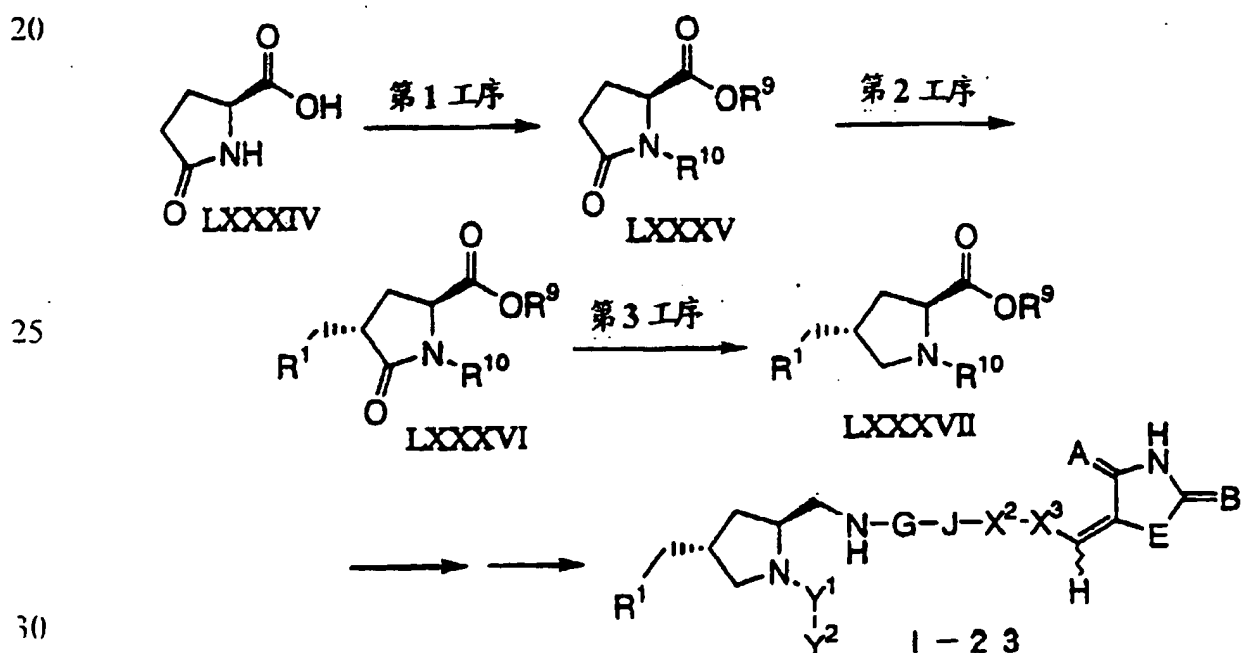
(式中, A、B、E、J、R¹、R⁹、R¹⁰、R¹⁶、X²、X³、Y¹、Y²及波状线按照上述定义。)

工序 1 (LXXXII → LXXXIII)

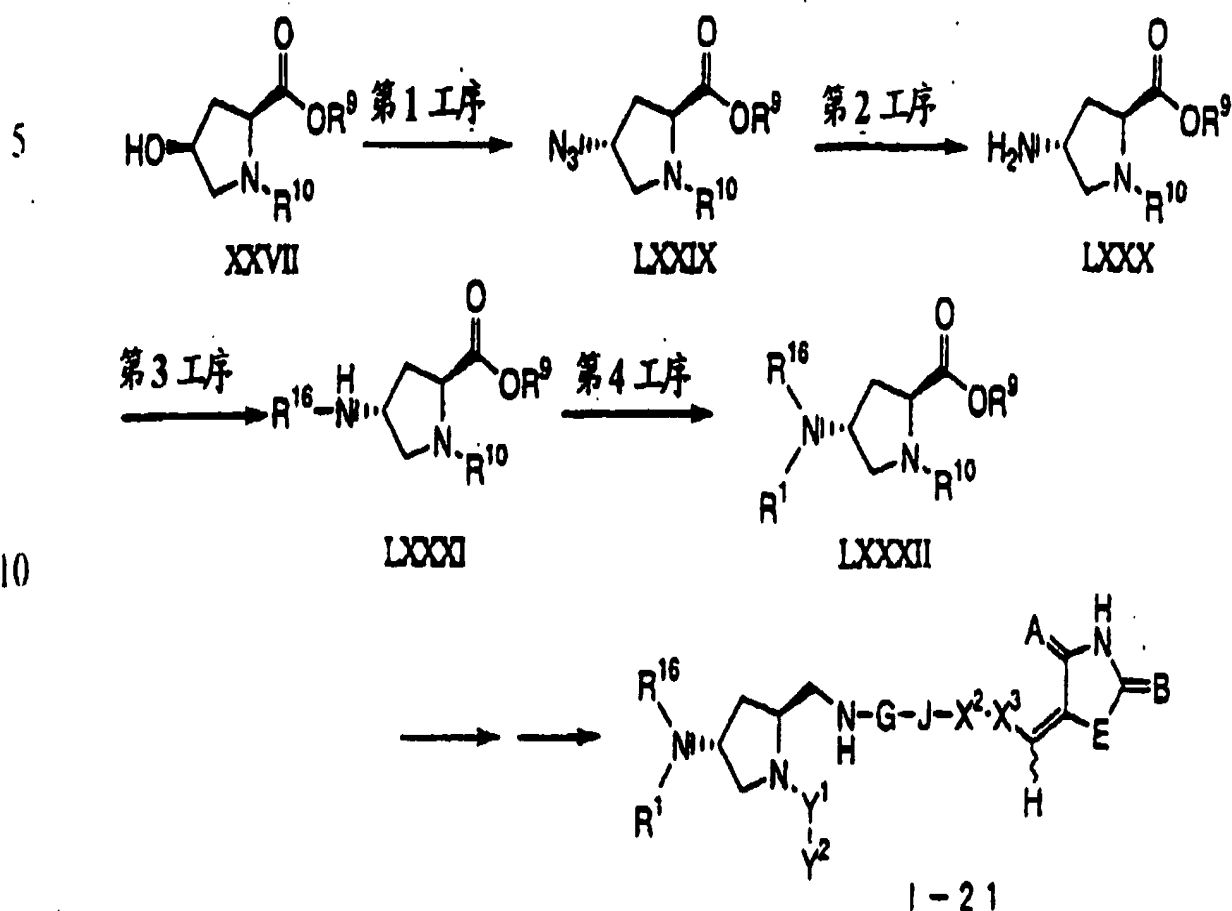
15 本工序可与 B - 1 法工序 1 相同地进行。

进而, 进行与 B - 1 法工序 3 ~ 工序 5 相同的反应, 可得到目的化合物。

< O - 1 法 >



< M 法 >



15

(式中, A、B、E、G、J、R¹、R⁹、R¹⁰、R¹⁶、X²、X³、Y¹、Y²及波状线按照上述定义。)

工序 1 (XXVII → LXXIX)

本工序可与 A - 1 法工序 4 相同地进行。

20 工序 2 (LXXIX → LXXX)

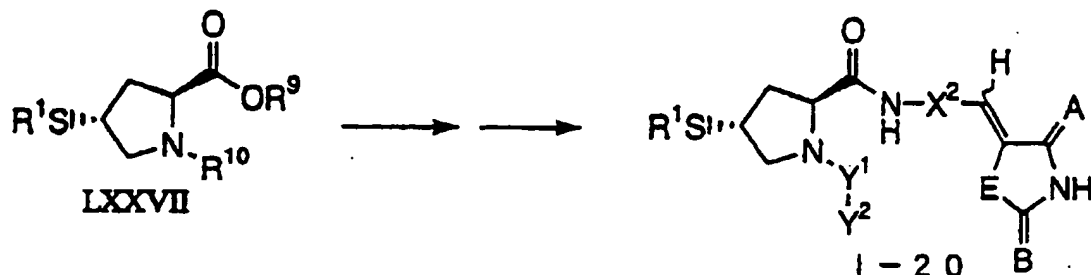
本工序可与 A - 1 法工序 7 相同地进行。

工序 3 及工序 4 (LXXX → LXXXI, LXXXI → LXXXII)

本工序是进行 N - 烷基化的工序。例如可与 G - 2 法工序 2 相同

进而，可通过与 B - 1 法工序 3 ~ 工序 5 进行相同的反应，得到目的化合物。

〈J - 2 法〉



10 (式中，A、B、E、R¹、R⁹、R¹⁰、Y¹、Y²及波状线按照上述定义。)

本方法是使用与 J - 1 法所用的初始原料，在吡咯烷环 4 位上有不同立体配置的化合物，进行与 J - 1 法相同的反应，得到吡咯烷环 4 位

15 的不同立体配置的目的化合物的方法。

〈K 法〉

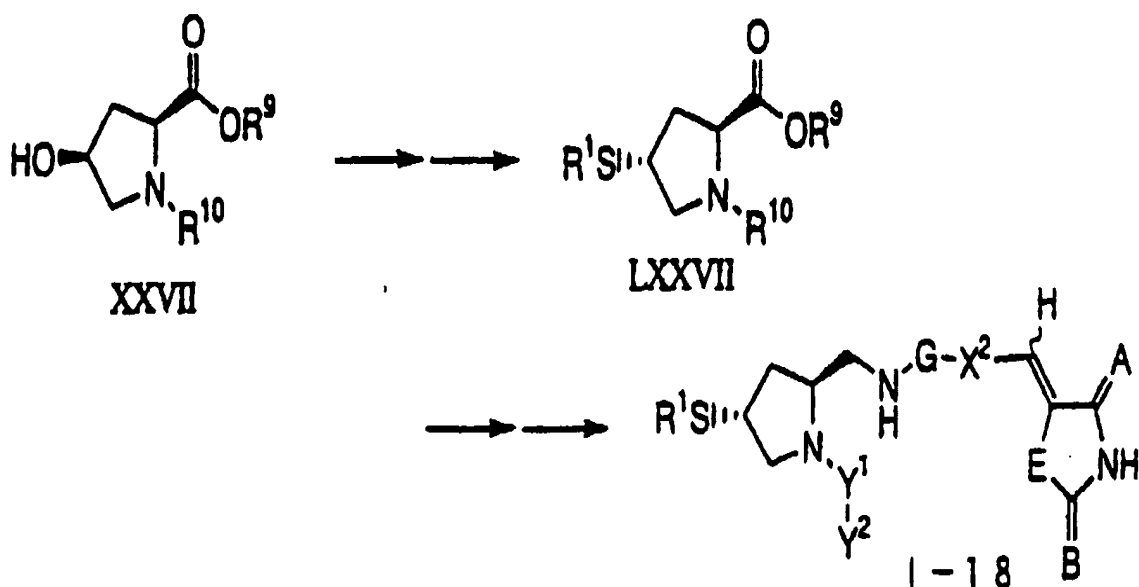
本方法是将由 I 法得到的化合物 (LXXV) 或其吡咯烷环 4 位的硫取代基的立体配置进行反转的化合物作为初始原料，进行与 E - 1 法或 E - 2 法相同反应，合成在吡咯烷环 4 位上具有硫原子、2 位上有碳链

20 的化合物的方法。

〈L 法〉

本方法是将初始原料的化合物 (LI)、(LIV)、(LV) 作为对应的吡咯烷环 4 位的硫取代基体，用与 F - 1 法 ~ F - 4 法相同的方法，在吡咯烷环 2 位上通过碳链合成具有酰胺键的化合物。

< I - 2 法 >



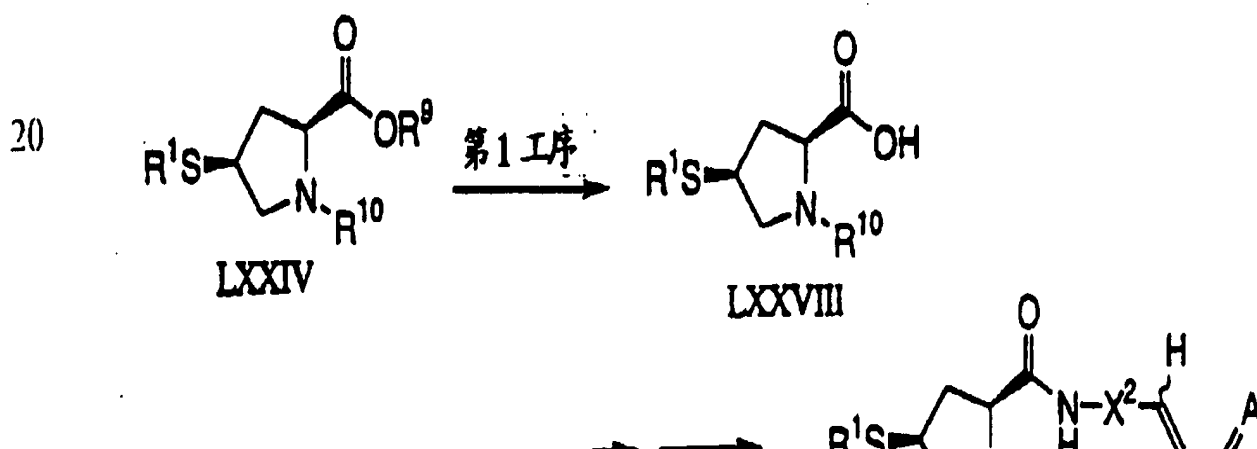
10

(式中, A、B、E、G、R¹、R⁹、R¹⁰、Y¹、Y²及波状线按照上述定义。)

15

本方法是使用与 I - 1 法所用的初始原料在吡咯烷环 4 位上有不同立体配置的化合物, 进行与 I - 1 法相同的反应, 得到吡咯烷环 4 位的不同立体配置的目的化合物。

< J - 1 法 >



工序 2 (LXXI → LXXII)

本工序是将吡咯烷环的 4 位离去基变换成硫取代基 (乙酰硫) 的工序。例如可通过在二甲基甲酰胺等溶剂中, 使之与硫代醋酸钾等反应而进行。

5 工序 3 (LXXI → LXXIII)

本工序也是与工序 2 相同目的的工序。导入三苯甲基硫代替乙酰硫。例如可通过在二甲基甲酰胺、四氢呋喃等溶剂中, 与三苯甲基硫钠等反应而进行。

工序 4 及工序 5 (LXXII, LXXIII → LXXIV)

10 本工序是将卤化物, 例如烷基卤 (甲基碘、2-溴代丙烷等)、烯基卤 (香叶基卤等)、芳烷基卤 (苄溴等) 等与硫取代基的脱保护同时生成的钠盐进行反应, 得到 $-S-R^1$ 衍生物的工序。例如工序 4 可通过在甲醇、甲苯、二甲基甲酰胺等溶剂中, 与甲醇钠等反应, 接着, 加入上述卤化物, 导入 4 位 $-S-R^1$ 衍生物。

15 对于工序 5, 例如使用硝酸银, 将三苯甲基进行脱保护, 作成银盐后, 用硫化氢处理, 得到硫醇体, 将其变换成 S -钠盐后, 使之与上述卤化物反应, 得到 $S-R^1$ 衍生物。在进行反应时, 例如可在甲醇等溶剂中加入硝酸银等, 将析出的结晶收集, 用萃取法得到银盐。接着, 可在二氯甲烷、四氢呋喃等溶剂中, 通入硫化氢、导入到 4 位硫醇体, 在
20 甲苯、甲醇、二氯甲烷等溶剂中加入甲醇钠等, 一次浓缩干固分离出 S -钠体或直接加入上述卤化物, 导入 $-S-R^1$ 衍生物。

工序 6 (LXXIV → LXXV)

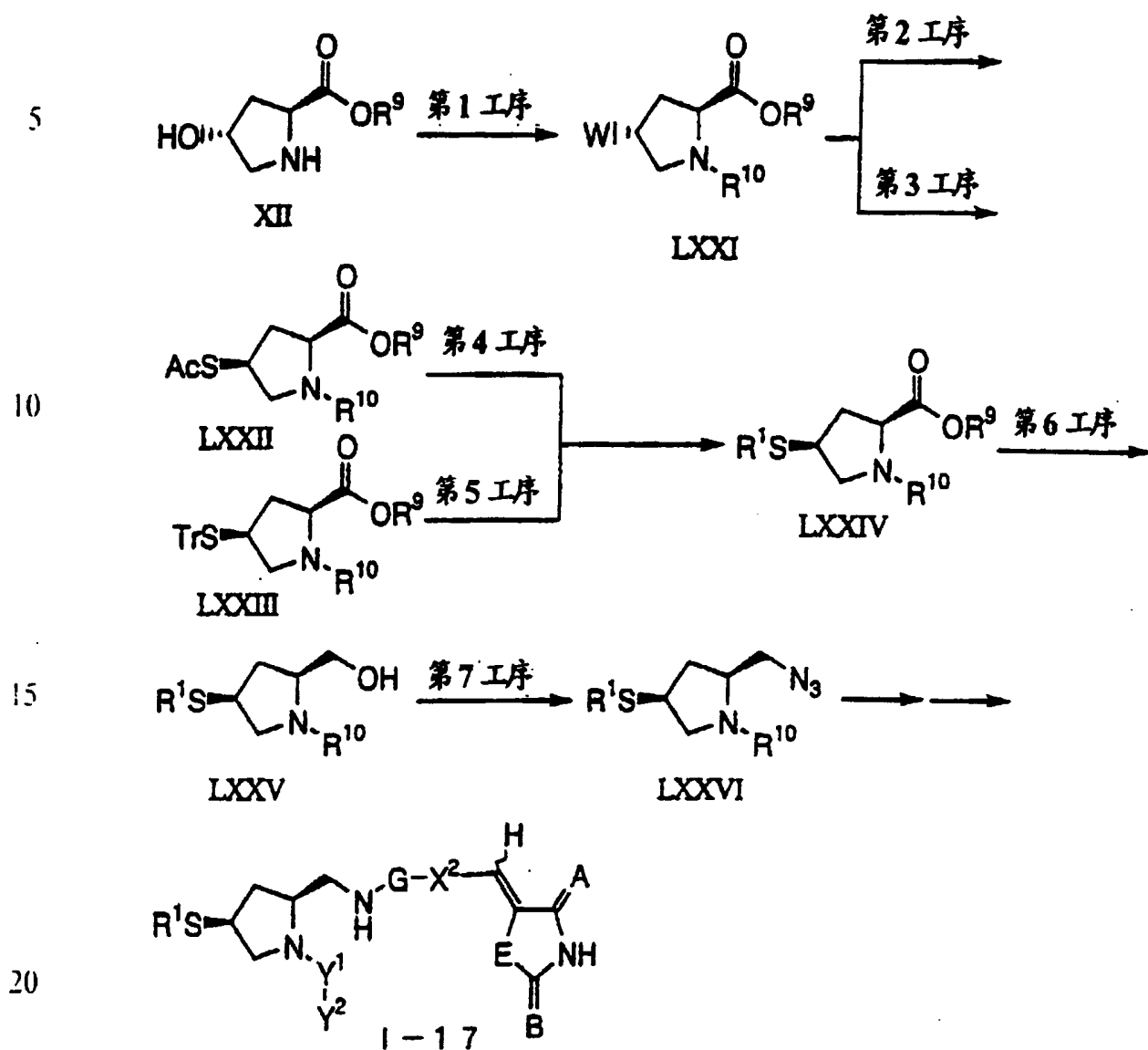
本工序可与 A-1 法工序 3 相同地进行。

工序 7 (LXXV → LXXVI)

25 本工序可与 A-1 法工序 4 相同地进行。

进而, 通过进行与 A-1 法工序 5~10 进行相同反应, 可得到目的化合物。

< I - 1 法 >



25 (式中, A、B、E、G、R¹、R⁹、R¹⁰、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义, W表示离去基、Ac表示乙酰基、Tr表示三苯甲基。)

工序 I (XII → LXXI)

本工序是保护了吡咯烷环的仲胺后, 将 4 位的羟基变成离去基的工序。N - 保护反应可按照 A - 1 法工序 1 进行。

30 接着, 将羟基变换成离去基, 作为离去基可举出 O - 甲磺酰基、O - 甲苯磺酰基、O - 三氟甲烷磺酰基、卤素等。这些离去基的导入只要用常法使之与甲磺酰氯、甲苯磺酰氯、三氟甲烷磺酰氯、三氯化磷、五氯化磷等进行反应就可以 (特开平 5 - 204970)

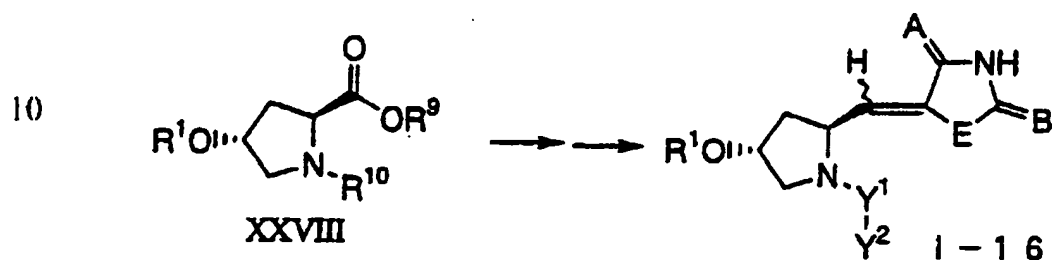
(式中, A、B、E、R¹、R¹⁰、L、X²、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义。)

工序 1 (XLI → LXX)

本工序可与 G - 1 法工序 3 相同地进行。

5 进而, 通过 A - 2 法工序 2 ~ 工序 6 相同的反应, 可得到目的化合物。

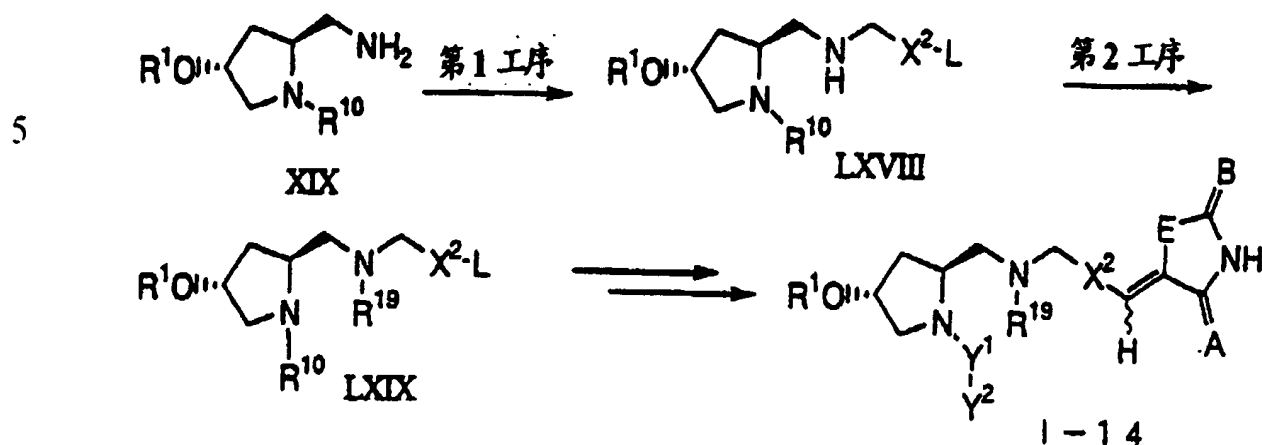
< H 法 >



15 (式中, A、B、E、R¹、R⁹、R¹⁰、L、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义。)

本方法可通过与 E - 1 法工序 1 进行相同反应, 得到醛体后, 再进行与 A - 2 法工序 5 ~ 工序 6 相同的反应, 得到目的化合物。

进而，可通过与 A - 1 法工序 8 相同的反应，得到目的化合物。
 〈G - 2 法〉



(式中，A、B、E、R¹、R¹⁰、R¹⁹、L、X²、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义。)

工序 1 (XIX → LXVIII)

15 本工序是使用硼氢化钠等，将由胺衍生物和醛衍生物的脱水反应生成的席夫盐还原的工序。

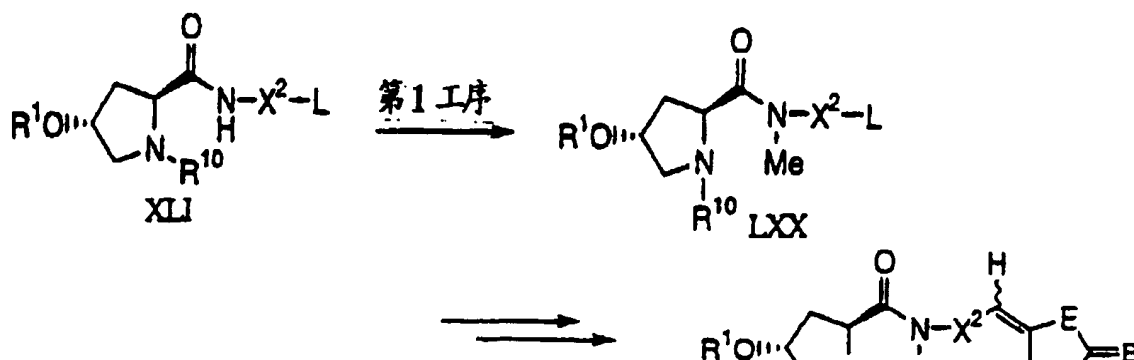
工序 2 (LXVIII → LXIX)

20 本工序是进行 N - 烷基化或 N - 酰基化的工序。N - 烷基化可通过三乙胺、吡啶等碱的存在下，使初始原料与卤代烷基进行反应或与工序 1 相同地在还原条件下与醛衍生物反应而进行。N - 酰化例如酰基是乙酰基或苯甲酰基时，在二氯甲烷中、在吡啶、三乙胺等存在下，使之与醋酐或苯甲酰氯反应而进行。

进而，可通过进行与 A - 2 法工序 2 ~ 工序 6 相同的反应，得到目的化合物。

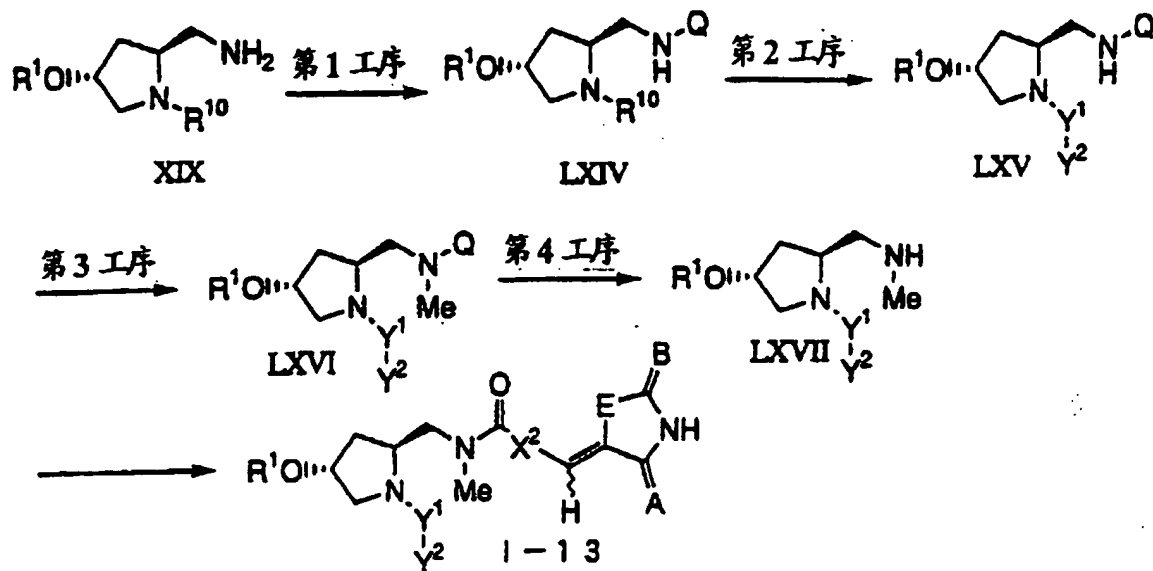
〈G - 3 法〉

25



进而，可通过与 B - 1 法工序 3 ~ 工序 5 相同地进行反应，得到目的化合物。

〈 G - 1 法 〉



(式中，A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 及波状线按照上述进行定义；Q是可与 R^{10} 区别的氨基保护基。例如 $R^{10} = \text{BOC}$ 时， $Q = \text{CF}_3\text{CO}-$)

工序 1 (XIX - LXIV)

20 本工序是进行侧链的氨基保护的工序。该保护基有必要与 R^{10} 区别。例如保护基是三氟甲基羰基时，可通过在二氯甲烷中通过无水三氟醋酸 - 吡啶进行反应，在甲醇中通过三氟醋酸乙酯 - 三乙胺进行反应等方法而进行。

工序 2 (LXIV \rightarrow LXV)

25 本工序可与 A - 1 法工序 9 ~ 工序 10 相同地进行。

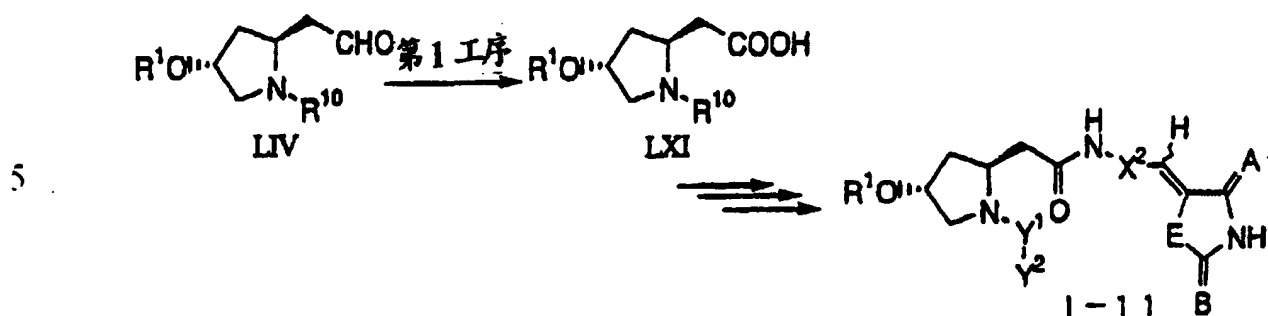
工序 3 (LXV \rightarrow LXVI)

本工序是进行 N - 烷基化的工序。可通过在二甲基甲酰胺等溶剂中，氢化钠等碱的存在下，使之与卤代烷基 (例如甲基碘) 反应而进行。

工序 4 (LXVI \rightarrow LXVII)

30 本工序是进行保护基 Q 的脱保护的工序。例如，保护基是三氟甲基羰基时，可通过在甲醇、乙醇等溶剂中，与氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、氨等反应而进行。

〈F - 3 法〉



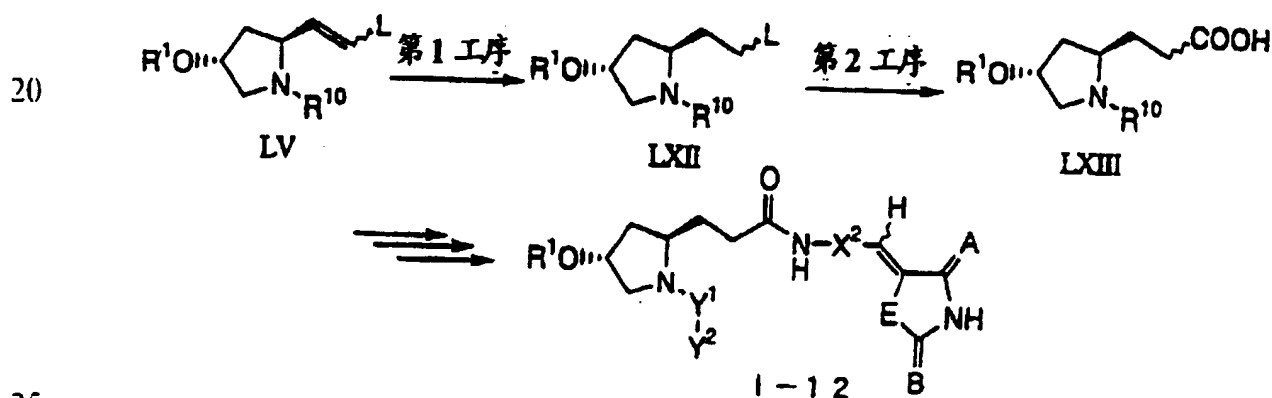
10 (式中, A、B、E、R¹、R¹⁰、X²、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义。)

工序 1 (LIV → LXI)

本工序是将醛氧化成羧酸的工序。可通过通常使用的氧化反应进行。例如可通过在四氯化碳-乙腈-水中,使之与四氯化钨-高碘酸钠进行反应、在醋酸-水中使次氯酸反应的方法等进行。

15 进而,可通过与 B - 1 法工序 3 ~ 工序 5 相同的反应,得到目的化合物。

〈F - 4 法〉



25 (式中, A、B、E、R¹、R¹⁰、X²、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义。)

工序 1 (LV → LXII)

30 本工序是还原双键的工序。例如可与 F - 1 法工序 4 相同地进行。

工序 2 (LXII → LXIII)

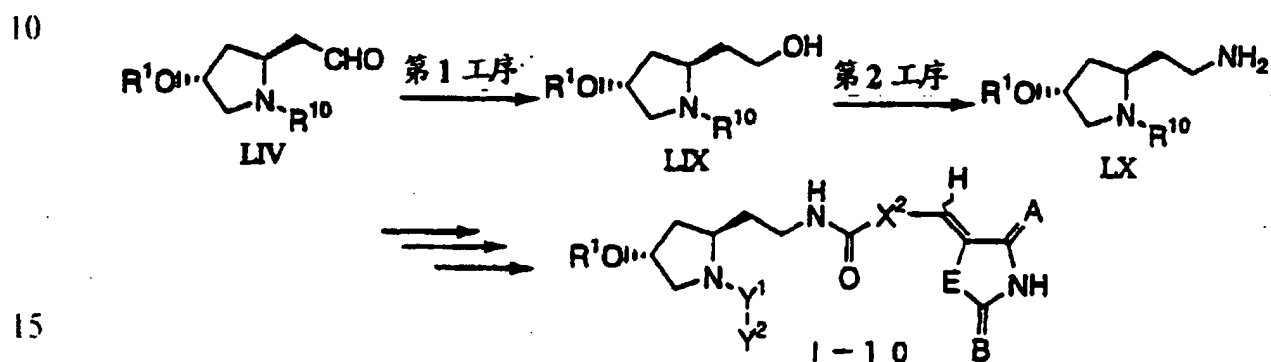
本工序可与 A - 2 法工序 2 相同地进行。

工序 4 (LVI → LVII)

本工序是双键的还原和叠氮体还原成氨体同时进行的工序。例如可通过在甲醇、乙醇、醋酸乙酯、醋酸等溶剂中，加入 Pd - C、PtO₂、Rh - Al₂O₃、拉尼镍等催化剂，在 1 ~ 3 大气压、0 °C ~ 100 °C 下加氢而进行。

进而，通过进行与 A - 1 法工序 8 ~ 工序 10 相同的反应，可得到目的化合物。

〈F - 2 法〉



(式中，A、B、E、R¹、R¹⁰、X²、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义。)

20 工序 1 (LIV → LIX)

本工序是将醛还原成醇的工序。可通过通常使用的还原反应进行。例如可通过在接触氢化 (F - 1 法工序 4)、乙醚、苯、甲苯、环己烷等溶剂中，加入硼氢化钠、硼氢化锂、氢化二异丁基铝、氢化铝锂等还原剂而进行。

25 工序 2 (LIX → LX)

本工序可与 A - 1 法工序 4、工序 7 相同地进行。

进而，可通过与 A - 1 法工序 8 ~ 工序 10 进行相同的反应，得到目的化合物。

(式中, A、B、E、 R^1 、 R^{10} 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、波状线及虚线按照上述进行定义。)

工序 1 (XLIV \rightarrow LIH)

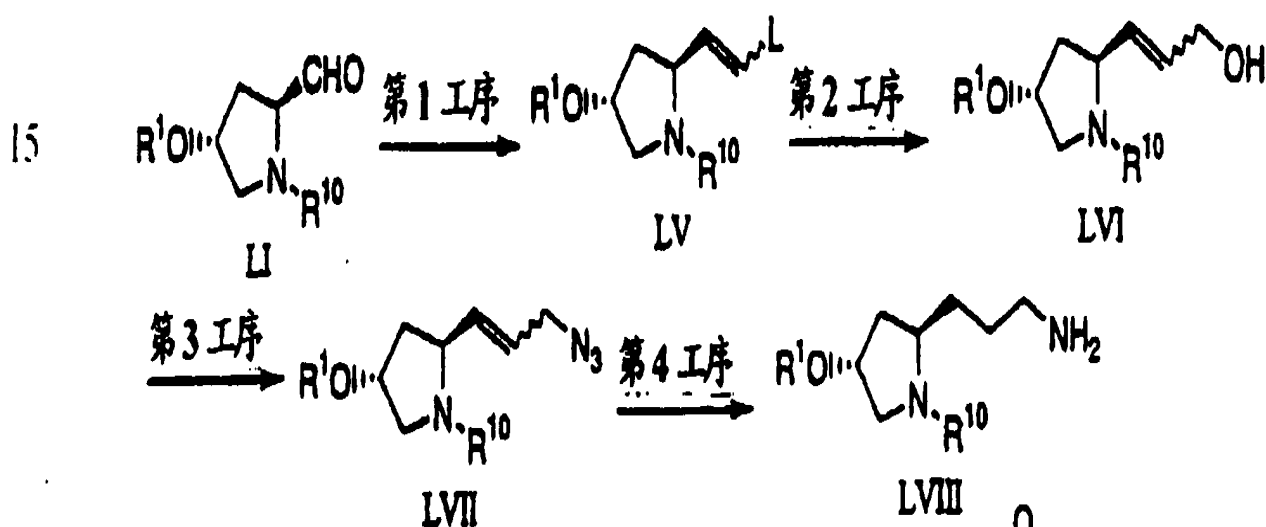
本工序是将羟基变换成离去基 (例如甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基等) 后, 导入氰基的工序。例如可通过溶解在 N,N-二甲基甲酰胺、乙醇、丙醇等溶剂中, 在冰冷下 $\sim 100^\circ\text{C}$ 下, 加入氰化钠、氰化钾等氰化剂而进行。

工序 2 (LIH \rightarrow LIV)

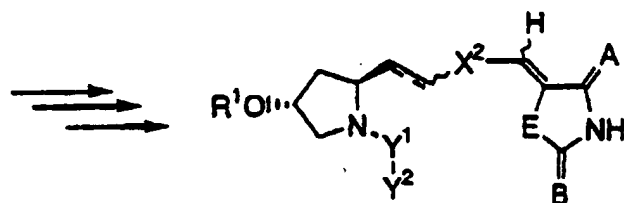
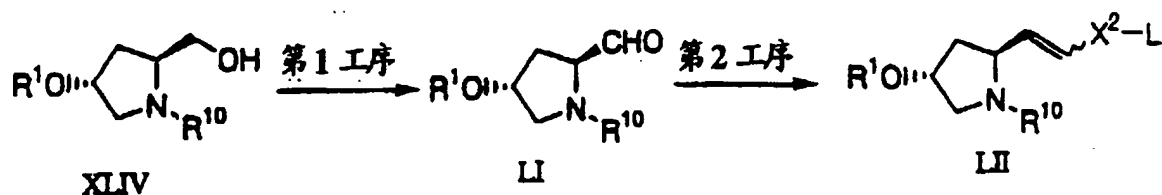
本工序是将氰基还原成醛的工序。可通过在乙醚、苯、甲苯、环己烷等溶剂中, 加入作为还原剂的氢化二异丁基铝而进行。

进而, 可进行与 E-1 法工序 2 以后相同的反应, 得到目的化合物。

< F-1 法 >



< E - 1 法 >



I - 7

(式中, A、B、E、R¹、R¹⁰、L、X²、Y¹、Y²、波状线及虚线按照上述进行定义。)

工序 1 (XLIV → LI)

本工序可按照 A - 2 法工序 4 进行。

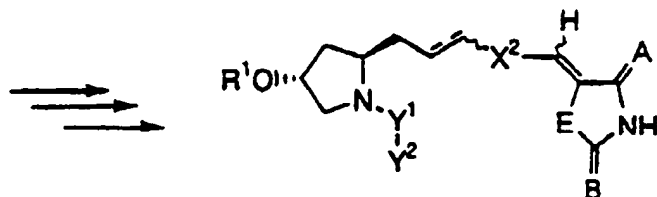
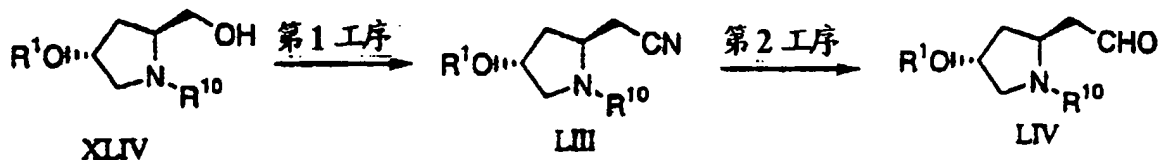
15 工序 2 (LI → LII)

本工序是进行增碳反应的工序。例如可通过在甲苯、二甲苯、四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺等溶剂中, 在 -100℃ ~ 室温下, 优选的是在 -78℃ ~ 冰冷下, 加入用另外通常的方法配制的 Ph₃P=CH-X²-L 等的内锡(イリド), 搅拌 1 ~ 20 小时, 优选的是 1 ~ 5 小时, 变换成

20 目的化合物。

进而, 进行与 A - 2 法工序 2 ~ 6 相同的反应(双键的还原可使用通常进行的接触还原法进行), 得到目的化合物。

< E - 2 法 >



I - 8

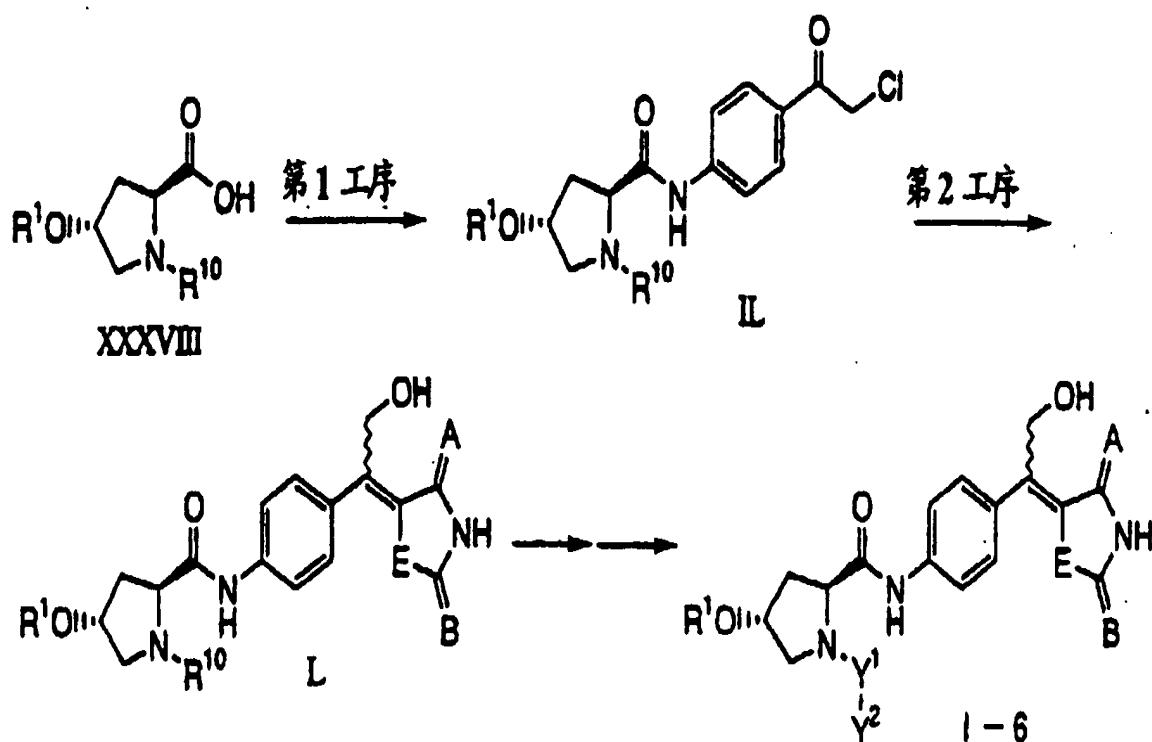
工序 5 (XLVII → XLVIII)

本工序可与 A - 2 法工序 5 相同地进行。

工序 6 (XLVIII → I - 3)

本工序可与 A - 1 法工序 9 ~ 工序 10 相同地进行。

5. < D 法 >



(式中, A、B、E、R¹、R¹⁰、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义。)

工序 1 (XXXVIII → IL)

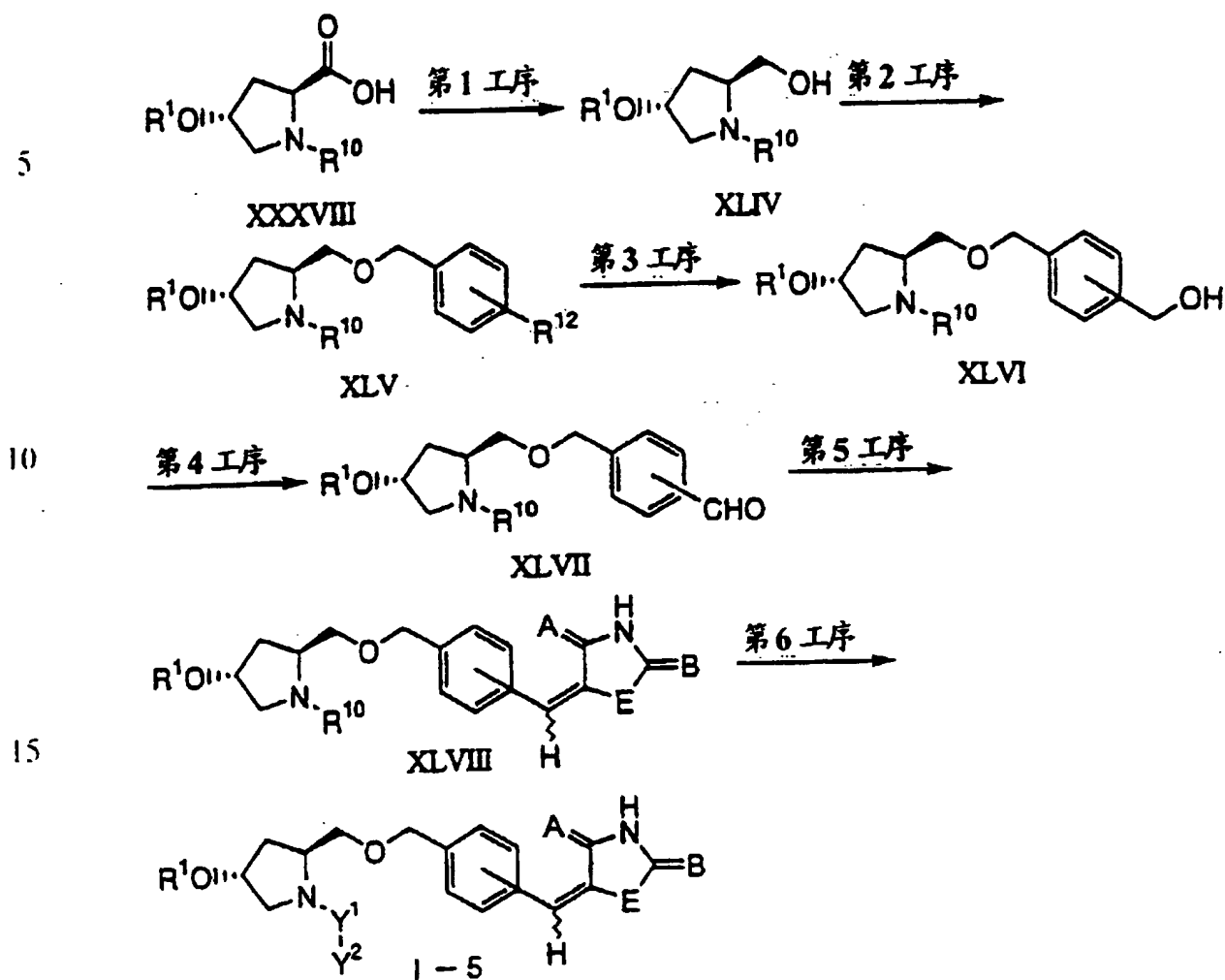
20 本工序可与 A - 1 法工序 8 相同地进行。但是, 可按照 Arie Zask 等 (Tet. Lett., 1993, 34, 2719.) 的文献记载的方法合成对氯乙酰苯胺。

工序 2 (IL → L)

本工序是与噻唑烷二酮衍生物形成键的工序。例如可通过在四氢呋

中, 将化合物 IL 与 2,4-噻唑烷二酮等阴离子化后, 与

< C 法 >



(式中, A、B、E、R¹、R¹⁰、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义, R¹²表示烷氧基羰基。)

工序 1 (XXXVIII → XLIV)

25 本工序可与 A - 1 法工序 3 相同地进行。

工序 2 (XLIV → XLV)

本工序可与 A - 1 法工序 6 相同地进行。

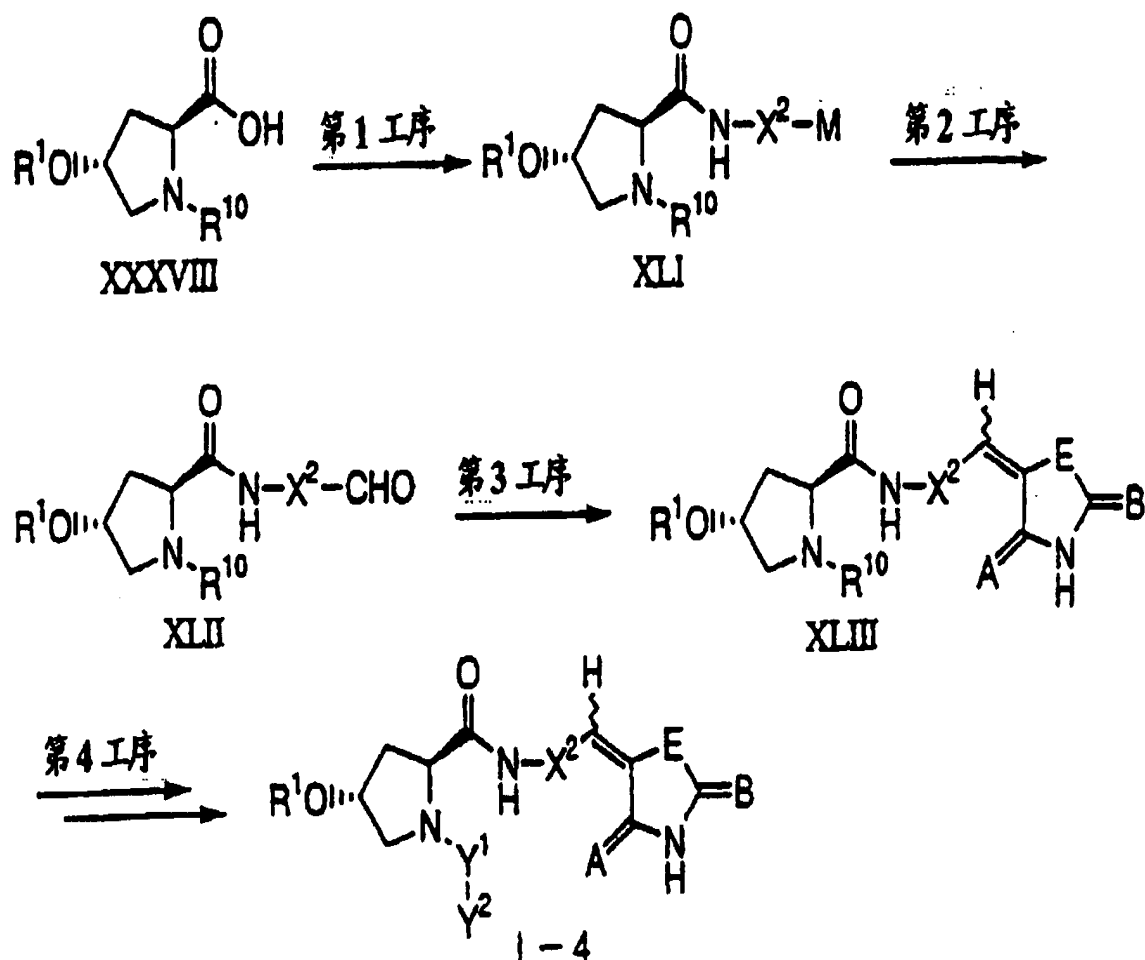
工序 3 (XLV → XLVI)

30 本工序是将酯还原成醇的工序。例如可通过在醚、四氢呋喃等溶剂中或醚 - 四氢呋喃等混合溶剂中, 与氢化锂铝反应而进行。

工序 4 (XLVI → XLVII)

本工序可与 A - 2 法工序 4 相同地进行。

< B - 2 法 >



(式中, A、B、E、R¹、R¹⁰、X²、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义); M表示甲酰基或被保护了的羧基等的醛前体。)

工序 1 (XXXVIII → XLI)

20 本工序可与 A - 2 法工序 1 相同地进行。

工序 2 (XLI → XLII)

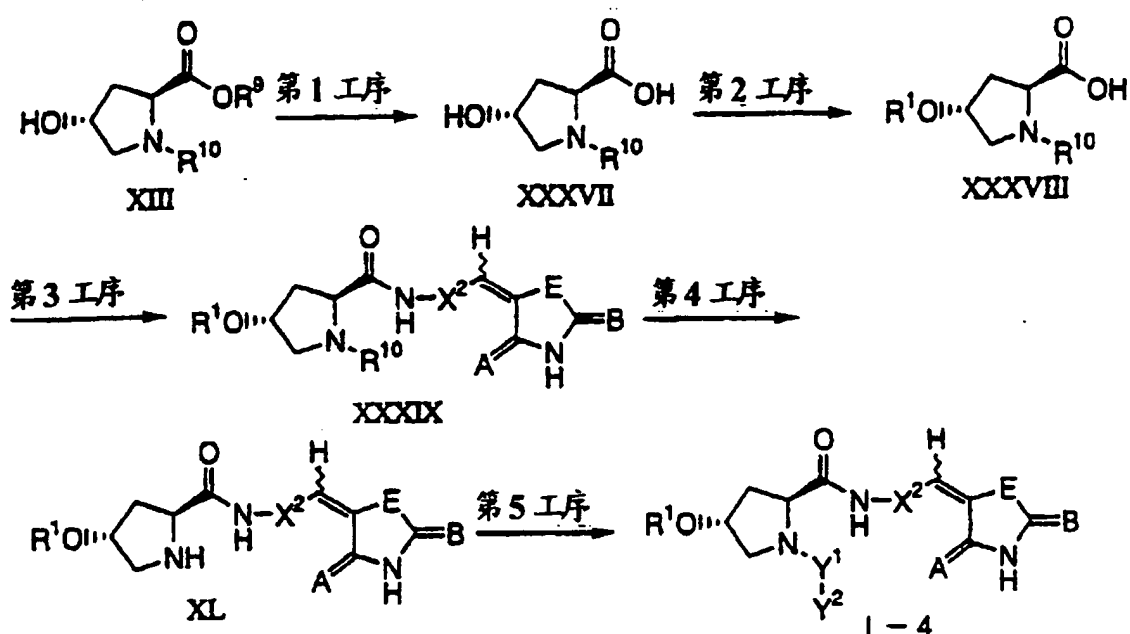
本工序可与 A - 2 法工序 2 ~ 4 相同地进行。

工序 3 (XLII → XLIII)

本工序可与 A - 2 法工序 5 相同地进行。

25 工序 4 (XLIII → I - 4')

〈B - 1 法〉



(式中, A、B、E、R¹、R¹⁰、X²、Y¹、Y²及波状线按照上述进行定义。)

工序 1 (XIII → XXXVII)

本工序可与 A - 1 法工序 1 相同地进行。

工序 2 (XXXVII → XXXVIII)

本工序可与 A - 1 法工序 6 相同地进行。

20 工序 3 (XXXVIII → XXXIX)

本工序是用活性酯法、酰氯法、混合酸酐法等使胺衍生物和羧酸衍生物生成酰胺键的工序。可与 A - 1 法工序 8 相同地进行。

工序 4 (XXXIX → XL)

本工序可与 A - 1 法工序 9 相同地进行。

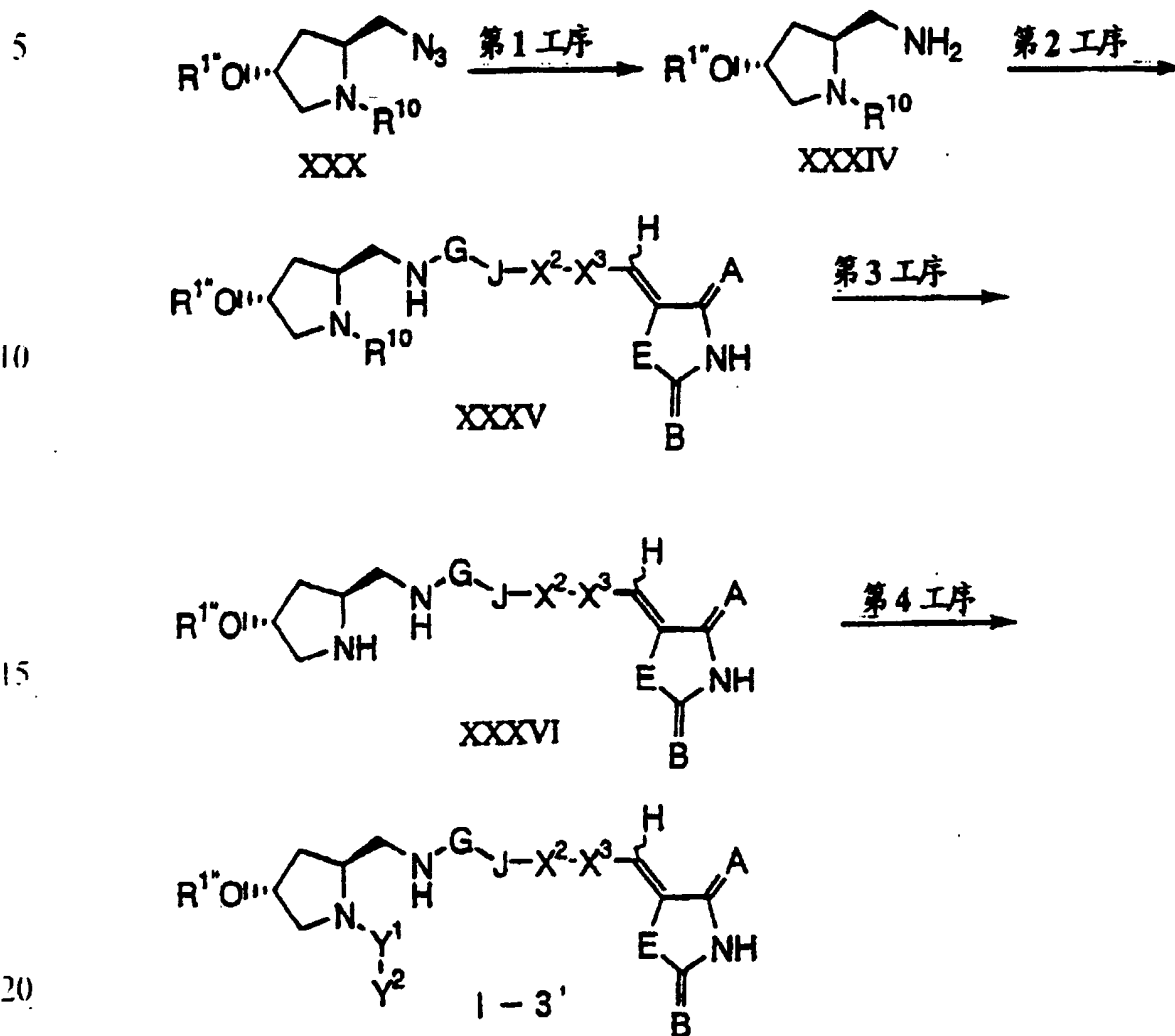
25 工序 5 (XL → I - 4)

本工序可与 A - 1 法工序 10 相同地进行。

工序 7 (XXXIII → I - 3)

本工序可与 A - 1 法工序 8 相同地进行。

〈A - 3' 法〉



(式中, A、B、E、X²、X³、Y¹、Y²、R^{1''}、R⁹、R¹⁰、G、J 及波状线与上述定义相同。)

25 工序 1 (XXX → XXXIV)

本工序可与 A - 1 法工序 7 相同地进行。

工序 2 (XXXIV → XXXV)

本工序可与 A - 1 法工序 8 相同地进行。

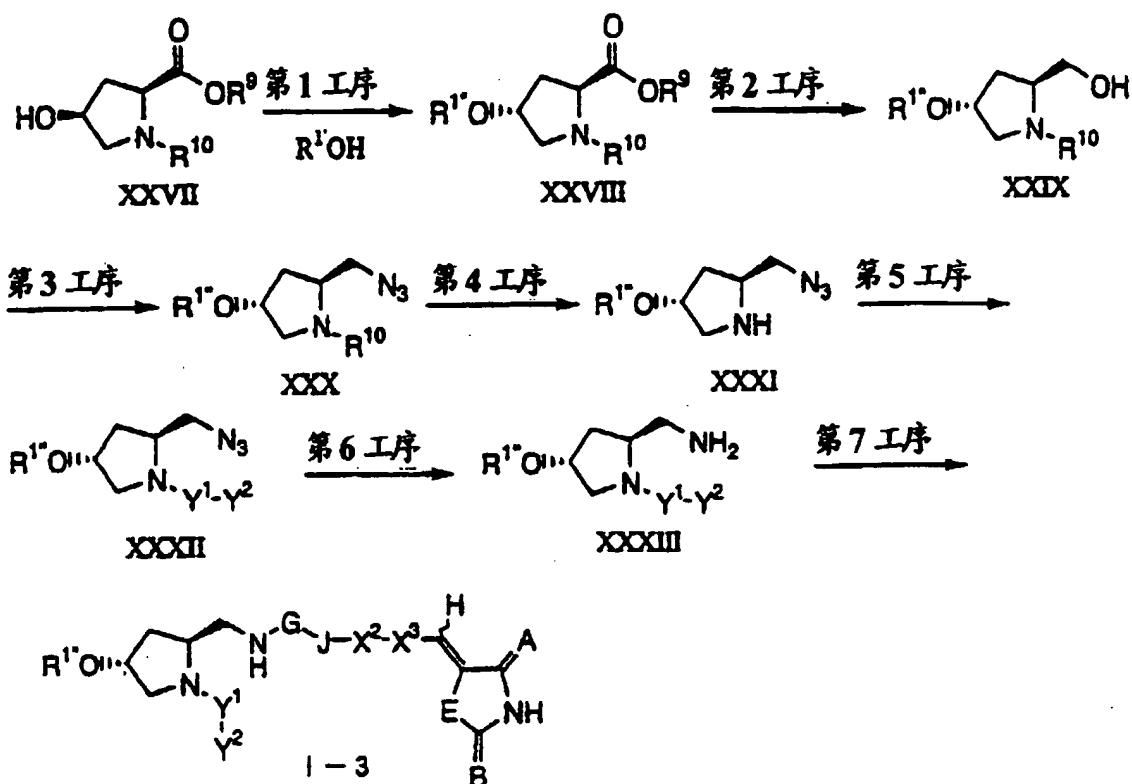
30 工序 3 (XXXV → XXXVI)

本工序可与 A - 1 法工序 9 相同地进行。

工序 4 (XXXVI → I - 3')

本工序可与 A - 1 法工序 10 相同地进行。

< A - 3 法 >



(式中, A、B、E、X²、X³、Y¹、Y²、R⁹、R¹⁰、G、J及波状线按照上述定义, R^{1''}表示也可取代的芳基或也可取代的杂芳基。9 工序 1 (XXVII → XXVIII)

本工序是使用光延反应使吡咯烷环 4 位的配置反转 (Synthesis, 1981, 1) 的同时, 导入 -OR^{1''} 的工序。例如可通过将化合物 (XXVII) 溶解在四氢呋喃等溶剂中, 加入三苯基膦、二乙基偶氮二碳酸酯后, 可以加入 R^{1''}OH 而进行。

工序 2 (XXVIII → XXVIX)

本工序可与 A - 1 法工序 3 相同地进行。

25 工序 3 (XXVIX → XXX)

本工序可与 A - 1 法工序 4 相同地进行。

工序 4 (XXX → XXXI)

本工序可与 A - 1 法工序 9 相同地进行。

工序 5 (XXXI → XXXII)

30 本工序可与 A - 1 法工序 10 相同地进行。

工序 6 (XXXII → XXXIII)

本工序可与 A - 1 法工序 7 相同地进行。

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

5. 甲酯进行保护时, 可通过在甲醇等溶剂中水解而进行。

本工序是将羧酸衍生物还原成醇体的工序。例如可在四氢呋喃等溶剂中，与氯碳酸乙酯等反应作成酸酐后，使用硼氢化钠等还原剂，变换成羟甲基体。

本工序是将醇体氧化成醛体的工序。对于本工序，通常可举出将醇氧化成醛的方法。可利用斯安（Swern）氧化、第斯-马丁（Dess - Martin）氧化等。例如可通过在四氢呋喃等溶剂中，使之与第斯-马丁试剂的二甲基亚砷溶液等反应而进行。

本工序是将 2,4 - 噻唑烷二酮、2 - 硫代 - 4 - 噻唑烷二酮（绕丹宁）、2,4 - 噻唑啉二酮等与醛衍生物反应，得到亚苄基衍生物的工序。例如可在苯、甲苯等溶剂中，将醋酸、吡啶等作为催化剂，在所谓的诺文葛耳（Knoevenagel）反应的条件下进行。

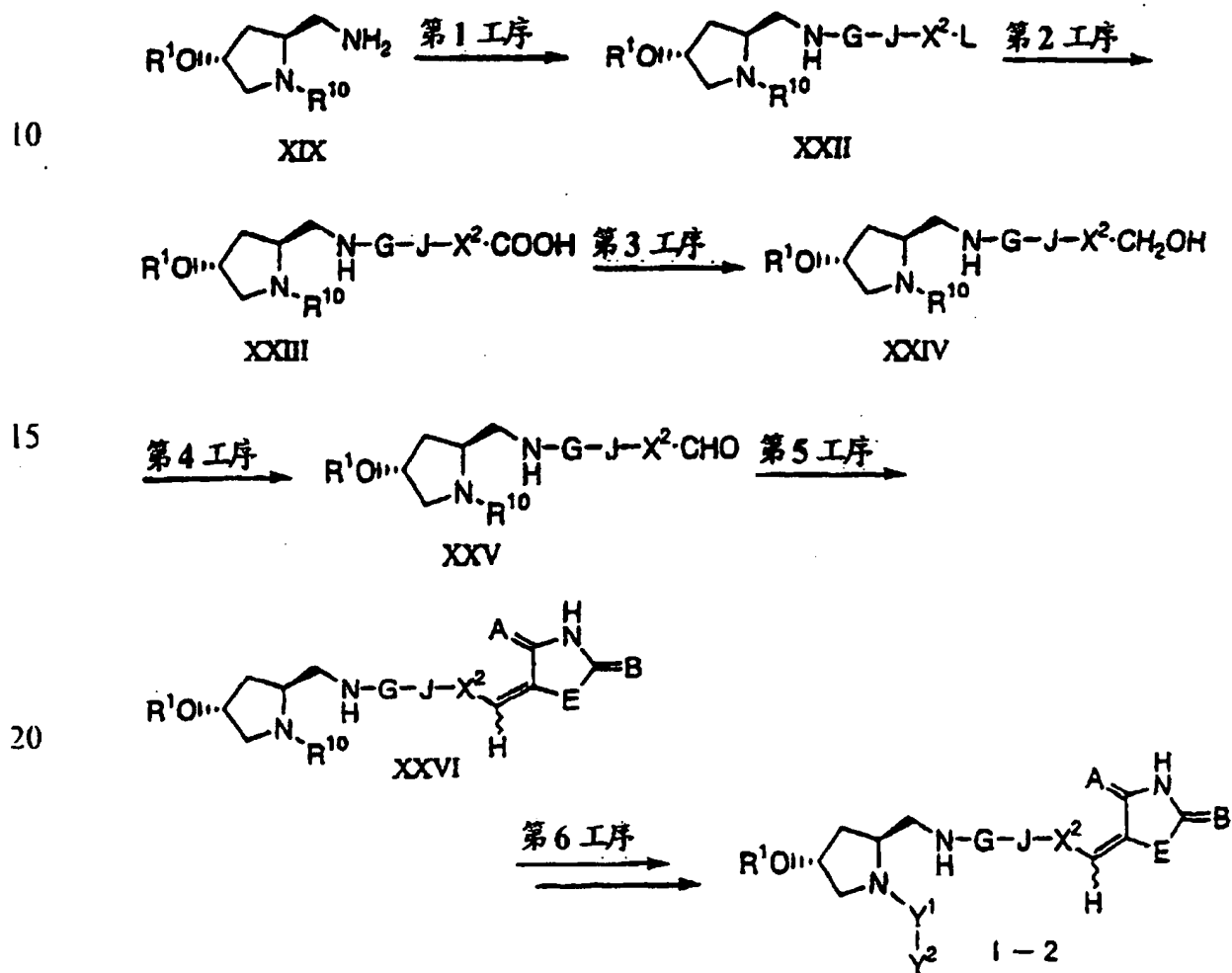
土一席上 1 计算 0 10 工序相同地进行

5~20当量的无机酸(例如盐酸、氢溴酸等)反应2~6小时,在减压下蒸出溶剂,得到相对应酸的盐。

工序 10 (XXI → I - 1)

本工序是形成吡咯烷环 N 位的酰胺、磺酰胺、脲、硫脲的工序。酰胺结合反应在必要的场合，三乙胺和吡啶作为碱存在下，与酰卤反应而成。另外，在酰化剂是羧酸时，可与工序 8 所述的方法相同地进行。

〈A-2法〉



(式中, A、B、E、R¹、X²、Y¹、Y²、R⁹、R¹⁰、G、J及波状线按照上述进行定义; L表示被保护的羧基。)

工序 1 (XIX → XXII)

本工序是使用活性酯法、酰氯法、混合酸酐法等，使胺衍生物和羧酸衍生物、硫代羧酸衍生物或磺酸衍生物生成酰胺衍生物、硫代酰胺衍生物或磺酰胺衍生物的工序。可通过与 A - 1 法的工序 8 相同的反应而进行。

工序 5 (XVI → XVII)

本工序是将羟基的保护基进行脱保护的工序 (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons))。可通过上述保护基的脱保护所用的通常反应进行。例如在保护基是四氢吡喃基时, 可通过在甲醇等溶剂中、对甲苯磺酸存在下或醋酸-四氢呋喃-水中反应等而进行。

工序 6 (XVII → XVIII)

本工序是形成醚键的工序。例如可在二甲基甲酰胺等溶剂中, 在卤代烷基 (例如甲基碘、苄基氯) 存在下加入氢化钠等的强碱而进行。

10 工序 7 (XVIII → XIX)

本工序是将叠氮向胺还原的工序。例如可在乙醇-水、四氢呋喃水溶液中、在氢化钠等的碱存在下, 与氯化锡反应而进行。

工序 8 (XIX → XX)

本工序是使用活性酯法、酰氯法、混合酸酐法等, 将胺衍生物和羧酸衍生物、硫代羧酸衍生物或磺酸衍生物, 生成酰胺衍生物、硫代酰胺衍生物或磺胺衍生物的工序。本工序可在四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、苯等溶剂中进行。对于活性酯法, 可通过使用缩合剂 1-羟基苯并三唑、羟基琥珀酰亚胺、二甲基氨基吡啶等和二环己基碳化二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐等而进行。对于酰氯法, 可将亚硫酸氯和乙二酰氯作为试剂, 将游离的羧酸一次作成酰氯而进行。对于混合酸酐法, 可通过将乙基氯甲酸酯、异丁基氯甲酸酯等与羧酸反应, 作成混合酸酐而进行。对于反应, 可根据需要, 使用三乙胺、吡啶等碱。例如可在 1-羟基苯并三唑、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐等存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺等溶剂中, 使初始原料与 JP 05306224 和 Can. J. Chem., 1958, 36, 1579. 中所记载的 4-(4-氧代-2-硫代噻唑烷-5-苄甲基)苯甲酸或 4-(2,4-二氧代噻唑烷-5-苄甲基)苯甲酸等反应而进行。

工序 9 (XX → XXI)

本工序是将吡咯烷环的 N-位进行脱保护的工序 (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons))。可通过用于上述保护基脱保护的通常反应而进行, 但例如在保护基是叔丁氧基羰基时, 可通过在甲醇、醋酸乙酯等溶剂中, 与

(式中, A、B、E、R¹、X²、X³、Y¹、Y²、波纹线及虚线按照上述定义、R⁹表示甲基、乙基、叔丁基等的低级烷基或苄基等的芳烷基、R¹⁰表示氨基的保护基、R¹¹表示羟基的保护基、G表示 -CO-、-CS- 或 -SO₂-、J表示 -CH=CH-、-CH₂O- 或单键。)

5 工序 1 (XII → XIII)

本工序是保护吡咯烷环的仲胺的工序 (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons))。例如在四氢呋喃、二氯甲烷、苯等溶剂中、在三乙胺、吡啶等存在下, 使用[2-(叔丁氧基羰基亚氨基)-2-苄基乙腈、二叔丁基二碳酸酯 [(BOC)₂O]、叔丁氧基羰基叠氮化物 (BOC-N₃) 等的 BOC 化剂和 4-甲氧基羰基叠氮化物、4-甲氧基羰基-S-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 硫代碳酸酯等的 PMZ 化剂, 进而使用对-硝基苄基氯甲酸酯等的 PNZ 化剂进行实施, 将市售的化合物 (XII) 作成氮甲酸酯进行保护。

15 工序 2 (XIII → XIV)

本工序是保护羟基的工序 (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons))。对于保护基, 可以使用作为羟基的保护基通常使用的保护基。例如在二氯甲烷中, 在对甲苯磺酸催化剂的存在下, 在室温下, 使 3,4-二氢-2H-吡喃与其反应 5~8 小时, 可得到四氢吡喃基保护衍生物。

20 工序 3 (XIV → XV)

本工序是进行将酯还原成醇的反应的工序。例如在四氢呋喃等溶剂中, 使用氢化铝锂、硼氢化锂等还原剂进行还原。

工序 4 (XV → XVI)

25 本工序是将羟基变换成离去基后, 再变换成叠氮基的工序。例如对于羟基变换成离去基的反应, 作为离去基可使用 O-甲磺酰、O-甲苯磺酰、O-三氟甲磺酰、卤素等。导入这些离去基, 可使用甲磺酰氯、甲苯磺酰氯、三氟甲磺酰氯、三氯化磷、五氯化磷等, 按照常法进行反应就可以。

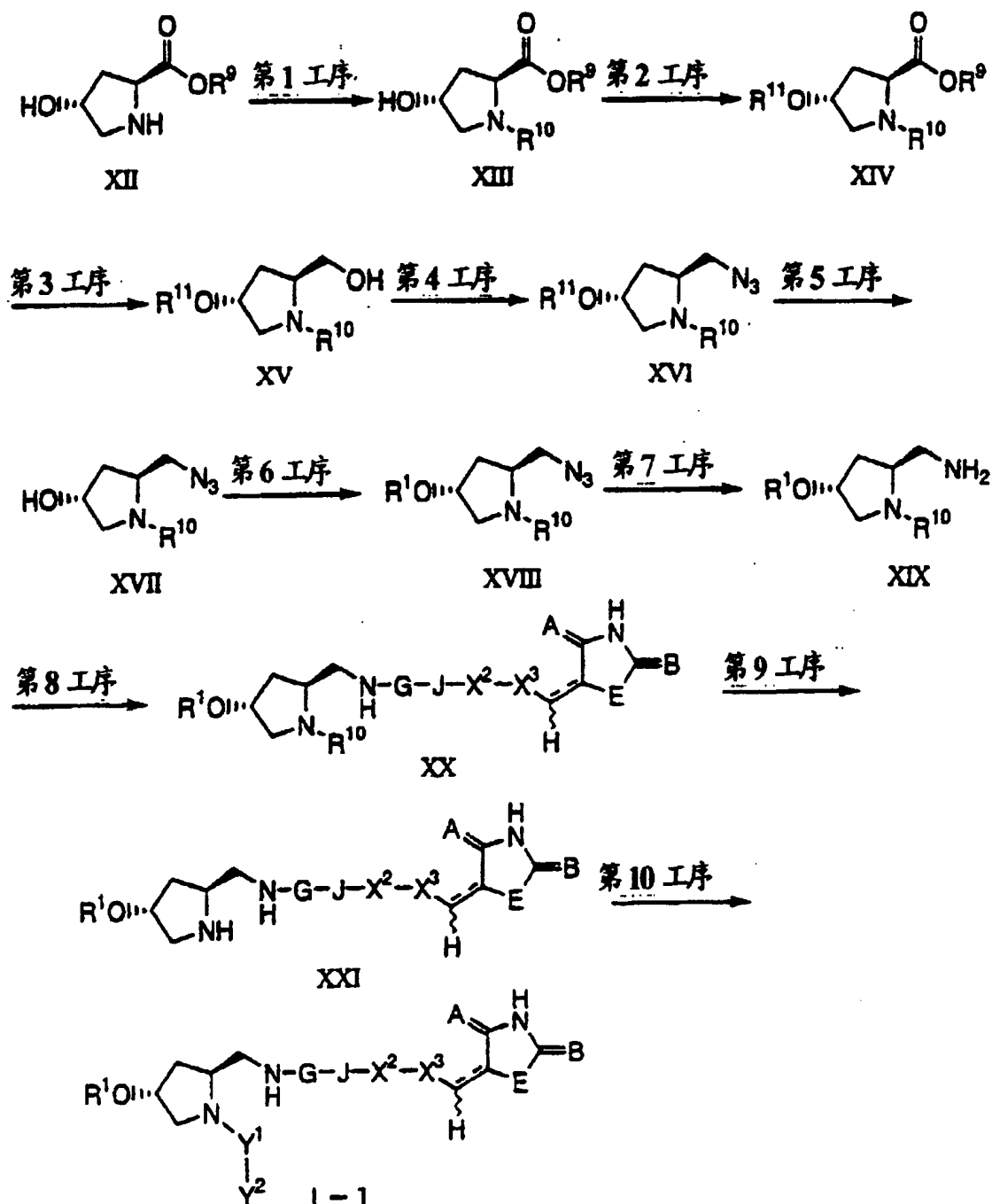
30 接着, 作为向叠氮衍生物的变换反应, 在二氯甲烷、六甲基磷酰三胺、二甲基甲酰胺等的溶剂中, 使用叠氮化钠等, 按照常法进行反应就可以。

Q 法：在吡咯烷环 4 位上具有氧原子或硫原子的 (2 β , 4 α)、(2 β , 4 β)、(2 α , 4 β) 及 (2 α , 4 α) 配置的化合物的合成。但是，在用上述方法制造的吡咯烷环 4 位上具有氧原子的化合物是 (2 β , 4 α) 配置、具有硫原子的化合物是 (2 β , 4 α) 或 (2 β , 4 β)

5 配置。

本发明化合物可通过上述方法或进行相同的反应而合成。以下，详细地说明这些方法。

〈A - 1 法〉





F 法：在吡咯烷环 2 位上，通过碳链具有酰胺键的化合物 ($X^1 = -CH_2CH_2CH_2NHCO -$ 、 $-CH_2CH_2NHCO -$ 、 $-CH_2CONH -$ 、 $-CH_2CH_2CONH -$)

5 G 法：在吡咯烷环 2 位上具有无氢原子的酰胺或胺的化合物 ($X^1 = -CH_2N(CH_3)CO -$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH_2 -$ 、 $-CH_2N(R^{20})CH_2 -$ 、 $-CON(CH_3) -$)

H 法：在吡咯烷环 2 位上不具有酰胺键，而通过 1 个碳原子结合噻唑烷环的化合物 ($X^1 = X^2 = X^3 =$ 单键)

2) 在吡咯烷环 4 位上具有硫原子的化合物 ($Z = -S -$)

10 I 法：在吡咯烷环 2 位上具有亚甲基的化合物 ($X^1 = -CH_2NHCO -$ 、 $-CH_2NHSO_2 -$ 、 $-CH_2NHCS -$ 、 $-CH_2NHCOCH = CH -$ 、或 $-CH_2NHCOCH_2O -$)

J 法：在吡咯烷环 2 位的酰胺体 ($X^1 = -CONH -$)

15 K 法：在吡咯烷环 2 位上不具有酰胺键，而只具有碳链的化合物 ($X^1 = -CH_2CH_2 -$ 、 $-CH = CH -$ 、 $-CH_2CH_2CH_2 -$ 、 $-CH_2CH = CH -$)

L 法：在吡咯烷环 2 位上通过碳链具有酰胺键的化合物 ($X^1 = -CH_2CH_2CH_2NHCO -$ 、 $-CH_2CH_2NHCO -$ 、 $-CH_2CONH -$ 、 $-CH_2CH_2CONH -$)

20 3) 在吡咯烷环 4 位上具有氮原子的化合物 ($Z = -N(R^{16}) -$)

M 法：在吡咯烷环 2 位上具有亚甲基有化合物 ($X^1 = -CH_2NHCO -$ 、 $-CH_2NHSO_2 -$ 、 $-CH_2NHCS -$ 、 $-CH_2NHCOCH = CH -$ 或 $-CH_2NHCOCH_2O -$)

N 法：在吡咯烷环 2 位上的酰胺体 ($X^1 = -CONH -$)

25 4) 在吡咯烷环 4 位上具有碳原子的化合物 ($Z =$ 单键)

O 法：在吡咯烷环 2 位上具有亚甲基的化合物 ($X^1 = -CH_2NHCO -$ 、 $-CH_2NHSO_2 -$ 、 $-CH_2NHCS -$ 、 $-CH_2NHCOCH = CH -$ 或 $-CH_2NHCOCH_2O -$)

5) 脯氨酸衍生物 ($Z = X$ 单键及 $R^1 =$ 氢)

30 P 法：吡咯烷环 4 位的非取代化合物

6) 在吡咯烷环 2 位、4 位的立体配置不同的 4 位上具有氧原子或硫原子的化合物

本说明书中，“也可取代的杂亚芳基”是指可用上述“ R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、G环、J环及L环的“也可取代的芳基”表示的取代基取代的上述“杂环亚芳基”。例如2,5-噻吩二基、2,5-咪喃二基、2,5-吡啶二基。优选的是2,5-噻吩二基。

5 本说明书中，“也可取代的芳基羰基”的也可取代的芳基是指上述“也可取代的芳基”。

本说明书中，作为“也可取代的低级烷基”、“也可取代的环烷基”及“也可取代的环烯基”的取代基，可举出低级烷氧基、低级烷氧基羰基、羧基、单烷基取代氨基、二烷基取代氨基等。

10 本说明书中，“也可取代的低级烷氧基”是指也可具有上述“也可取代的低级烷基”取代基的上述“低级烷氧基”。例如可举出甲氧基羰基甲氧基、甲氧基羰基乙氧基、乙氧基羰基甲氧基、乙氧基羰基乙氧基、二甲基氨基甲氧基、二甲基氨基乙氧基等。

15 本说明书中，“酰基”是指烷基部分是上述“低级烷基”的烷基羰基或芳基部分是上述“芳基”的芳基羰基。例如乙酰基、丙烯基、苯甲酰基、甲苯酰基等。进而，“芳基羰基”的芳基部份也可用低级烷基、卤素等取代。

实施本发明的最佳方式

20 本发明化合物可用常法进行合成，例如如下所示，可根据化合物的类型，用分别示例的方法适宜地制造。但是，这些只不过是制造的一个例子，用其他的方法制造的本发明化合物也包含在本发明的范围内。

1) 吡咯烷环4位上具有氧原子的化合物 ($Z = -O-$)

25 A法：在吡咯烷环2位上具有亚甲基的化合物（例如 $X^1 = -CH_2NHCO-$ 、 $-CH_2NHSO_2-$ 、 $-CH_2NHCS-$ 、 $-CH_2NHCOCH=CH-$ 、 $-CH_2NHCOCH_2O-$ ）

B法：在吡咯烷环2位的酰胺体 ($X^1 = -CONH-$)

C法：在吡咯烷环2位上不具有酰胺键，而具有醚键的化合物 ($X^1 = -CH_2OCH_2-$)

D法：在双键上具有羟基低级烷基的化合物 ($D =$ 羟基低级烷基)

30 E法：在吡咯烷环2位上不具有酰胺键，而只具有碳链的化合物 (X^1



- 三联苯基甲基、2-o-三联苯基甲基、二苯基甲基、2-异丙基苯基、2-叔丁基苯基甲基、2-异丁基苯基甲基、2-环戊基苯基甲基、2-溴苯基甲基、3-溴苯基甲基、2-碘苯基甲基、2-(4-苯并-1,3-二氧戊环基)苯基甲基、2-(5-苯并-1,3-二氧戊环基)苯基甲基、2-苯氧基苯基甲基、2-苄基苯基甲基、2-苯乙基甲基、2-(3-噻吩基)苯基甲基、2-(2-苯并噻吩基)苯基甲基、2-(3-吡啶基)苯基甲基、3-二甲基氨基苯基甲基、3-二乙基氨基苯基甲基、3-苯基氨基苯基甲基、3-(N-甲基-N-苯基氨基)苯基甲基、2-(1-萘基)苯基甲基、2-(2-萘基)苯基甲基、3-(1-萘基)苯基甲基、3-(2-萘基)苯基甲基、2-(9-菲基)苯基甲基、4-(乙烯基苯基)苯基甲基、2-溴-6-异丙基苯基甲基、2-异丙基-6-苯基-苯基甲基、2-异丙基-6-(1-萘基)苯基甲基、2-溴-6-硝基苯基甲基、2-甲氧基-6-(1-萘基)苯基甲基、2'-甲基-2-联苯基甲基、2'-异丙基-2-联苯基甲基、2'-甲氧基-2-联苯基甲基、3'-甲基-2-联苯基甲基、4'-氟-2-联苯基甲基、3'-三氟甲基-2-联苯基甲基、3'-硝基-2-联苯基甲基、3'-甲氧基-2-联苯基甲基、3'-乙氧基-2-联苯基甲基、3'-羟基-2-联苯基甲基、3-甲氧基-2-联苯基甲基、6-苯基-2-萘基甲基、1-溴-6-苯基-2-萘基甲基、1,6-二苯基-2-萘基甲基、4-苯基-1-萘基甲基、1-苯基-2-萘基甲基等。

本说明书中，“R¹的“也可取代的杂芳基”是指由上述“R¹的“也可取代的芳基”表示的取代基取代的上述“杂芳基”。

本说明书中，R²、R³、R⁴、R⁵、G环、J环及L环的“也可取代的杂芳基”是指也可用卤素（例如氟、氯、溴、碘）、低级烷基（例如甲基、乙基）、低级烷氧基（例如甲氧基、乙氧基）、烷氧基羰基（例如甲氧基羰基）等取代了环上的碳原子的上述“杂芳基”。但是，杂原子是氮原子时，也可用也可取代的低级烷基或酰基取代该氮原子。

本发明中，“也可取代的亚芳基”是指也可用上述“R²、R³、R⁴、R⁵、G环、J环及L环的“也可取代的芳基”表示的取代基取代了的“亚芳基”。例如可举出1,4-亚苯基、2-羟基-1,4-亚苯基。优选的是1,4-亚苯基。



2 - 异丁基苯基、2 - 环戊基苯基、2 - 溴苯基、3 - 溴苯基、2 - 碘
苯基、2 - (4 - 苯基 - 1,3 - 二氧戊环基) 苯基、2 - (5 - 苯并 -
1,3 - 二氧戊环基) 苯基、2 - 苯氧基苯基、2 - 苄基苯基、2 - (3
- 吡啶基) 苯基、3 - 二甲基氨基苯基、3 - 二乙基氨基苯基、3 - 苯
5 基氨基苯基、3 - (N - 甲基 - N - 苯基氨基) 苯基、2 - (1 - 萘
基) 苯基、2 - (2 - 萘基) 苯基、3 - (1 - 萘基) 苯基、3 - (2
- 萘基) 苯基、4 - (乙烯基苯基) 苯基、2 - 溴 - 6 - 异丙基苯基、
2 - 异丙基 - 6 - 苯基 - 苯基、2 - 异丙基 - 6 - (1 - 萘基) 苯基、
2 - 溴 - 6 - 硝基苯基、2 - 甲氧基 - 6 - (1 - 萘基) 苯基、2'-甲
10 基 - 2 - 联苯基、2'-异丙基 - 2 - 联苯基、2'-甲氧基 - 2 - 联苯
基、3'-甲基 - 2 - 联苯基、3'-三氟甲基 - 2 - 联苯基、3'-硝基 -
2 - 联苯基、3'-甲氧基 - 2 - 联苯基、3'-乙氧基 - 2 - 联苯基、3'
- 羟基 - 2 - 联苯基、3 - 甲氧基 - 2 - 联苯基、6 - 苯基 - 2 - 萘基、
1 - 溴 - 6 - 苯基 - 2 - 萘基、1,6 - 二苯基 - 2 - 萘基、4 - 苯基 - 1
15 - 萘基、2 - (4 - 甲基哌嗪基) 苯基等。

本说明书中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、G 环、J 环及 L 环的“也可取
代的芳基”是指可用下述的基取代 1 处或 2 处以上的上述“芳基”，下
述的基是，卤素（例如氟、氯、溴、碘）、低级烷基（例如甲基、乙基、
正丙基、异丙基）、低级烷氧基（例如甲氧基、乙氧基）、三卤代烷基
20 （例如三氟甲基）、烷氧基羰基（例如甲氧基羰基）、酰基（例如乙酰
基）、氨基、单或二取代氨基（例如酰基氨基、甲基氨基）等。

本说明书中， $Y^{2'}$ 的“也可取代的芳基”是指用下述的基取代 1 处
或 2 处以上位置的上述“芳基”，下述的基是：卤素（例如氟、氯、溴、
碘）、低级烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基）、低级烷氧基（例
25 如甲氧基、乙氧基）、三卤代烷基（例如三氟甲基）、烷氧基羰基（例
如甲氧基羰基）、酰基（例如乙酰基）、氨基、单或二取代氨基（例如
酰基氨基、甲基氨基）等。例如可举出苯基、联苯基、2,5 - 二氯苯基、
4 - 溴苯基等。

本说明书中， R^1 中的“也可取代的芳烷基”是指上述“低级烷基”
30 是在上述“ R^1 中的“也可取代的芳基”上 1 处或 2 处以上取代的基。
例如可举出苄基、苯乙基、2 - 联苯基甲基、3 - 联苯基甲基、4 - 联

本说明书中，“杂亚芳基”是指从下述“杂亚芳基”引导出的基。例如可举出噻吩二基、呋喃二基等。进而详细地可举出 2,5 - 噻吩二基、2,5 - 呋喃二基等。

本说明书中，“杂环二基”是指从上述“非芳香族杂环”引导出的基。例如吡咯烷二基、哌啶二基、哌嗪二基。进而详细地可举出 1,4 - 哌啶二基等。

本说明书中，“羟基低级烷基”是指在上述“低级烷基”上取代羟基的。例如可举出羟甲基、羟基乙基等。

本说明书中，“杂芳基”是指在 5~6 元环，在环内含有 1 个以上的 N、O 或 S 原子的单环的杂芳香族或这些环与苯基稠合的环。例如可举出吡咯、吡咯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基等。优选的是吡啶基、噻吩基、呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、吲哚基。

本说明书中，“低级烷氧基”是指烷基部分是上述“低级烷基”的烷氧基。例如可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。优选的是可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基。

本说明书中， R^1 中的“也可取代的芳基”是指可用下述 1 个或 2 个以上取代基取代的上述“芳基”，这些取代基有，苯基 $C_2 \sim C_4$ 烯基（例如苯基乙烯基）、低级烷基（例如甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基）、环烷基（例如环戊烯基、环己烯基）、卤素（例如氟、氯、溴、碘）、低级烷氧基（例如甲氧基、乙氧基）、三卤代低级烷基（例如三氟甲基、三氯甲基）、硝基、苯基、萘基（例如 1 - 萘基、2 - 萘基）、菲基（例如 9 - 菲基）、苯并 - 1,3 - 二氧戊环基（例如 4 - 苯并 - 1,3 - 二氧戊环基、5 - 苯并 - 1,3 - 二氧戊环基）、杂芳基（例如 3 - 吡啶基、3 - 噻吩基、2 - 苯并噻吩基）、芳烷基（例如苄基、苯乙基）、芳氧基（例如苯氧基）、羟基、氨基、单或二取代氨基（例如二甲基氨基、二乙基氨基、苯基氨基、N - 甲基 - N - 苯基氨基、N - 甲基 - N - 苄基氨基）、也可用上述“低级烷基”取代的哌嗪基（例如 4 - 甲基哌嗪基）等。具体的可举出例如苯基、2 - 联苯基、3 - 联苯基、4 - 联苯基、1 - 萘基、2 - 萘基、2 - p - 三联苯基、2 - m - 三联苯基、2 - o - 三联苯基、2 - 异丙基苯基、2 - 叔丁基苯基、



本说明书中，“环烯基”是指在环内可具有1个以上不饱和键的 $C_3 \sim C_7$ 环烯基。例如可举出环丙烯基、环戊二烯基、环己烯基等。优选的是环己烯基。

5 本说明书中，所说的“非芳香族杂环”是指在环内含有1个以上任意选择的氧原子、硫原子或氮原子的非芳香族的5~7元环或它们2个以上地缩合的环。例如可举出吡咯烷、哌啶、哌嗪、八氢喹啉、四氢呋喃、四氢吡喃等。

本说明书中，所说的“芳基”是指单环状或2个以上的稠环状芳香族烃基、或该单环状芳香烃2个以上连续存在的基。例如可举出苯基、
10 1-萘基、2-萘基、联苯基、茛基、2-p-三联苯基、2-m-三联苯基、2-o-三联苯基、蒽基、菲基等。优选的是苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-p-三联苯基、2-m-三联苯基、2-o-三联苯基。

本说明书中，所说的“与非芳香族烃环稠合的芳基”是指与上述的
15 “环烷基”稠合了的苯基、1-萘基及2-萘基。例如可举出茛满基、1,2,3,4-四氢萘基、茛基等。优选的是茛满基、1,2,3,4-四氢萘。

本说明书中，“与非芳香族杂环稠合的芳基”是指与上述“非芳香族杂环”稠合了的苯基、1-萘基及2-萘基。例如可举出吲哚基、异吲哚基、2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉基、异色满
20 基、色满基等。优选的是2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉基。

本说明书中，“芳烷基”是指在上述“低级烷基”上取代有上述“芳基”的。例如可举出苄基、苯乙基、苯基丙基、二苯甲基、萘基甲基、萘基乙基等。优选的是苄基、二苯甲基、苯乙基、萘基甲基。特别优选



5
10
15
20

$R^D, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^D, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^E, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C,$
 $R^F, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^I, R^J, R^L, R^N).$

本说明书中，“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

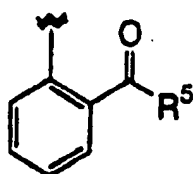
本说明书中，“低级烷基”是指直链或支链状的 $C_1 \sim C_6$ 烷基。例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

25 作为 $R^1, R^2, R^3, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ 及 R^{20} 的“低级烷基”，优选的是甲基、乙基、正丙基、异丙基。特别优选的是甲基。

所说的 R^{16} 的“烷基”是指上述“低级烷基”及“ $C_3 - C_8$ 环烷基低级烷基”。例如可举出甲基、乙基、异丙基、异丁基、异戊基、环丙基甲基、环丁基甲基。优选的是异丙基、异丁基、异戊基、环烷基甲基。

30 本说明书中，“环烷基”是指 $C_3 \sim C_7$ 环烷基。例如可举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。优选的是环戊基、环己基、环庚基。特别优选的是环戊基、环己基。

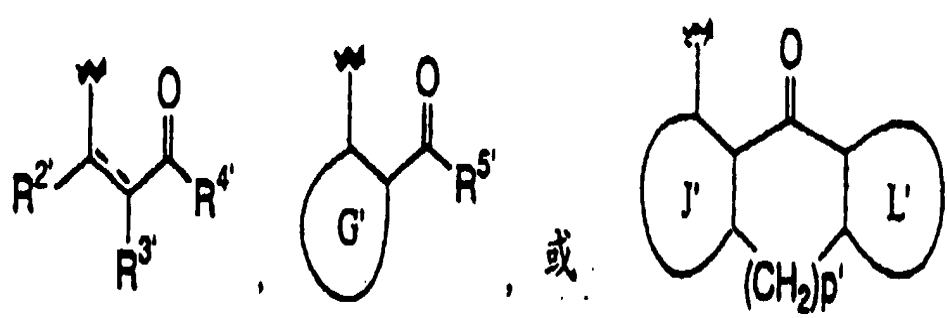
$R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^F, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^F, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^A,$
 $R^F, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^F, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^D, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^D, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^D, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^D, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^D, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^E, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^E, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^E, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^F, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^F, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B,$
 $R^F, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^F, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C,$
 $R^D, R^C, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^D, R^C, R^J, R^K, R^N), (R^C,$



- 5 (式中, R^5 如上所定义)、 X^1 中, R^J 是 $-\text{CH}_2\text{N}(R^{18})\text{CO}-$ (式中 R^{18} 是氢原子或低级烷基)、 $-\text{CH}_2\text{N}(R^{18})\text{COCH}=\text{CH}-$ (式中 R^{18} 是氢原子或低级烷基)、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 X^2 中, R^K 是 1,4-亚苯基或 2,5-噻吩二基、 R^L 是 1,4-亚苯基、 X^3 中, R^M 是单键或亚乙烯基、 R^N 是单键、B 是氧原子或硫原子、波浪线与上述定义相同时, 通过以下的组合而表示的化合物。

$$(R^1, Z, Y^2, X^1, X^2, X^3) = (R^A, R^D, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^D, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^D, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^D, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^D, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^D, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^D, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^D, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^D, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^D, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^E, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^E, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^E, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^E, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^E, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^E, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^E, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^E, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N).$$

5



10

($R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 均是氢原子、或者一个是可有取代的芳基、可有取代的杂芳基、或者可有取代的环烷基、另一个是氢原子或者低级烷基； $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 及 G' 环、 J' 环或 L' 环分别独立地表示可有取代的芳基、可有取代的杂芳基、或者可有取代的环烷基、或环烯基；虚线(…)表示键的存在或不存在； P' 表示0~2的整数)、波浪线(~)表示 D' 对于 E' 存在顺式或反式的关系)。

15

ii) 通式(IV)中，以下所示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物。 R^1 中， R^A 是可有取代的芳烷基及可有取代的芳基、 R^B 是可有取代的烷基、 R^C 是可有取代的芳基； Z 中， R^D 是 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^{16})-$ (式中， R^{16} 是氢原子、烷基或苄基)、 $-S-$ 或者单键； R^E 是 $-O-$ 或 $-N(R^{16})-$ (R^{16} 是烷基或苄基)； R^F 是 $-O-$ 或 $-N(R^{16})-$ (R^{16} 是烷基)； Y^2 中， R^G 是用下式表示的基团：



XVII) 医药组合物, 其中含有 I)~XVI) 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

XVIII) 磷脂酶 A₂ 抑制剂, 其中含有 I)~XVI) 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

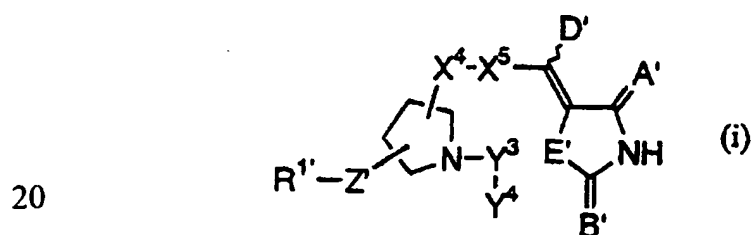
5 XIX) 花生四烯酸产生抑制剂, 其中含有 I)~XVI) 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

XX) 前列腺 E₂ 产生抑制剂, 其中含有 I)~XVI) 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

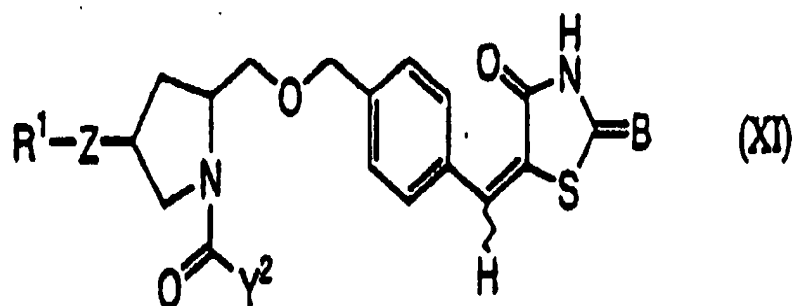
XXI) 白三烯 C₄ 产生抑制剂, 其中含有 I)~XVI) 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

10 本发明化合物均具有优良的磷脂酶 A₂ 抑制作用和抑制随之产生的以前列腺素 E₂ 为主的花生四烯酸系列产物的作用, 但是以下所述化合物特别地优选。

i) 用通式(i)表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



(式中, R'表示氢原子、可有取代的低级烷基、可有取代的芳基、可有取代的芳烷基; Z'表示 - S -、- SO -、- O -、- NH -、- CONH -、- CONHCH₂ -、或单键; X⁴表示 - CO -、- CONH -、- CH₂NHSO₂ -、- CH₂NHCO -、- CH₂NHCS -、- CH₂O -、- OCH₂ -、- CH₂OCH₂ -、亚烷基、亚烯基或单键; X⁵表示可有取代的亚芳基、可有取代的吡啶二基或单键; A'、B'、及 E'分别独立地表示氧原子或者硫原子; D'表示氢原子或羟基低级烷基; Y³表示 - (CH₂)_mCO -、- (CH₂)_mCONH -、- (CH₂)_mCSNH -、- (CH₂)_mSO₂ -、- (CH₂)_mCOO -、- (CH₂)_nNHCO -、- (CH₂)_nNHSO₂ - 或单键; m'是 0~3 的整数; n'是 0~3 的整数; Y⁴是下式的基团:



5

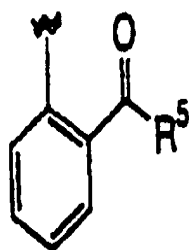
(式中, R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

XII) I) ~ III) 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物, 其中 Z 是 $-N(R^{16})-$ 。

10 XIII) V) ~ VII) 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物, 其中 R^{18} 是氢原子, X^3 是单键。

XIV) I) ~ XIII) 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物, 其中, R^1 是可有取代的芳基、非芳香族烃环或者与非芳香族杂环稠合的芳基、可有取代的芳烷基。

15 XV) I) ~ XIV) 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物, 其中, Y^2 是下式表示的基:



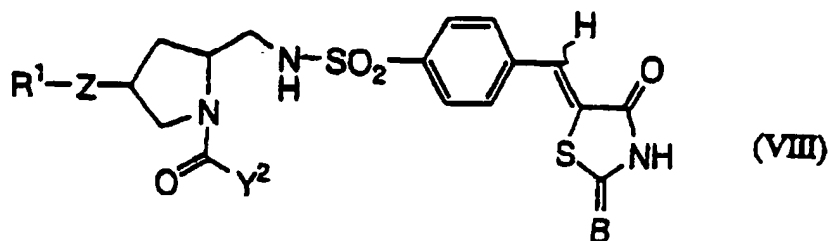
20

(式中, R^5 是可有取代的芳基)。

以及 XVI) I) ~ XIV) 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水

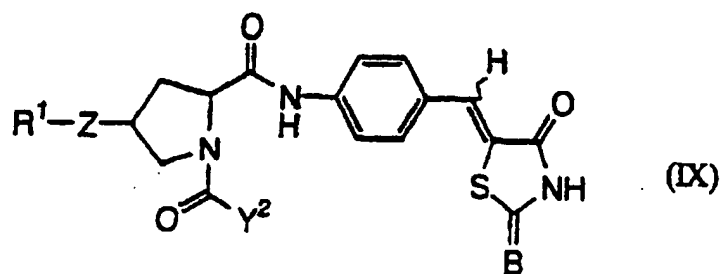
(式中, R^1 、 Z 、 R^{19} 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

VIII) 用通式 (VIII) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



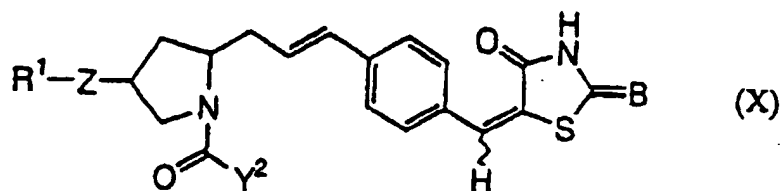
10 (式中, R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

IX) 用通式 (IX) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



20 (式中, R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

X) 用通式 (X) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,

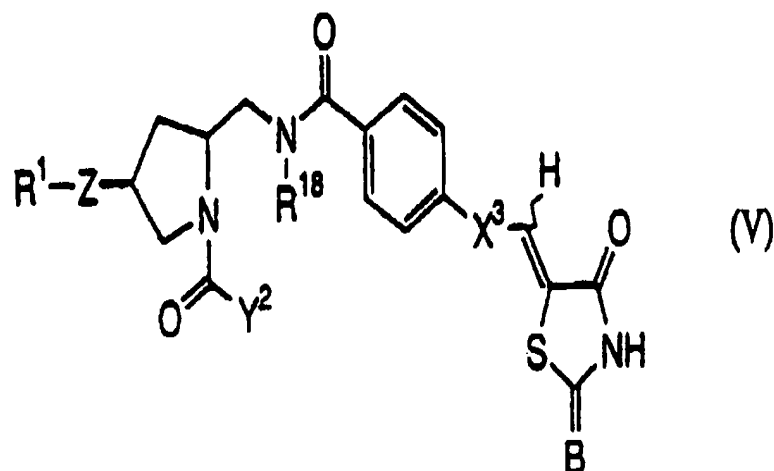


30 (式中, R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

XI) 用通式 (XI) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,

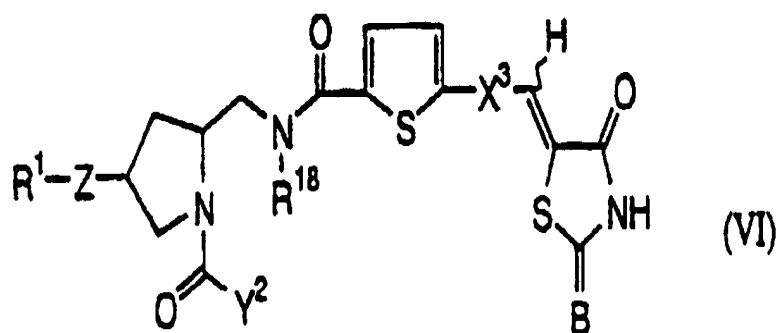
(式中, R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

V) 用通式 (V) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



(式中, R^1 、 Z 、 R^{18} 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

VI) 用通式 (VI) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,

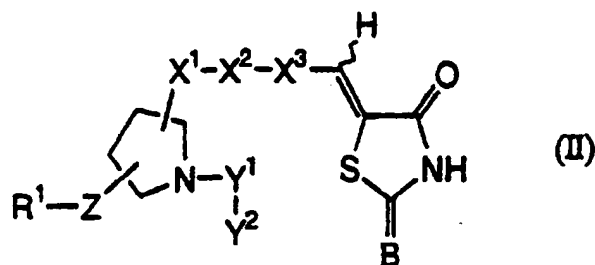


(式中, R^1 、 Z 、 R^{18} 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

VII) 用通式 (VII) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的

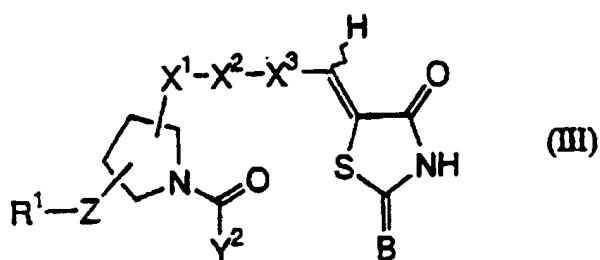
更详细地是涉及

II) 用通式 (II) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



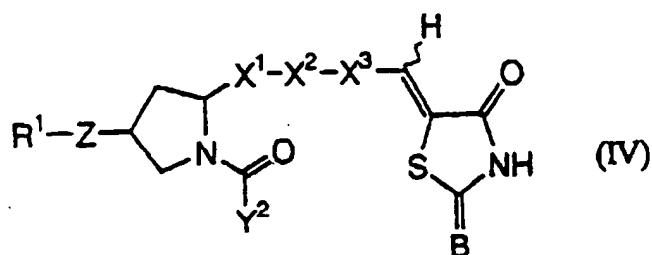
10 (式中, R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 及 B 如上定义, 波浪线表示氢原子相对硫原子存在顺式或者反式关系) (但是, X^1 是 $-CH_2O-$ 时, Y^1 不是单键。)

15 III) 用通式 (III) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



(式中, R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义)。

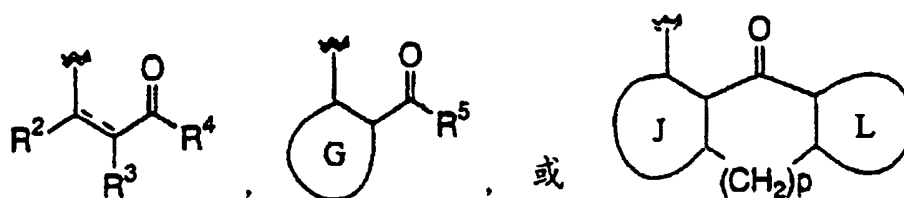
25 IV) 用通式 (IV) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



(式中, R^1 表示氢原子、低级烷基、可有取代的芳基、与非芳香族烃环或者与非芳香族杂环稠合的芳基, 可有取代的芳烷基、可有取代的芳基羰基、或可有取代的杂芳基; Z 表示 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHCH_2-$ 、 $-N(R^{16})-$ (式中, R^{16} 是氢原子、烷基、或芳烷基)、或者单键; X^1 表示 $-(CH_2)_q-CO-$ (式中, q 是 $0 \sim 3$ 的整数), $-(CH_2)_r-CO-N(R^{17})-$ (式中, R^{17} 是氢原子或低级烷基、 r 是 $0 \sim 3$ 的整数)、 $-CH_2NH SO_2-$ 、 $-(CH_2)_s-N(R^{18})-CO-$ (式中, R^{18} 是氢原子或低级烷基、 s 是 $0 \sim 3$ 的整数)、 $-CH_2NHCOCH_2O-$ 、 $-CH_2N(R^{19})COCH=CH-$ (式中, R^{19} 是氢原子或低级烷基)、 $-CH_2NHCS-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{20})-CH_2-$ (式中, R^{20} 是氢原子、低级烷基或酰基)、亚烷基、亚烯基、或单键; X^3 是亚烷基、亚烯基、或单键; X^2 是可有取代的亚芳基、可有取代的杂亚芳基、杂环二基、 $-C \equiv C-$ 、或单键; A 、 B 及 E 分别独立地表示氧原子或硫原子; D 是氢原子或羟基低级烷基; Y^1 表示 $-(CH_2)_mCO-$ 、 $-(CH_2)_mCONH-$ 、 $-(CH_2)_mCSNH-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mCOO-$ 、 $-(CH_2)_nNHCO-$ 、 $-(CH_2)_nNH SO_2-$ 或单键; m 是 $0 \sim 3$ 的整数; n 是 $1 \sim 3$ 的整数;

Y^2 是用下式表示的基团:

20



25

(R^2 及 R^3 均是氢原子、或者一个是可有取代的芳基、可有取代的杂芳基、或者可有取代的环烷基、另一个是氢原子或者低级烷基; R^4 、 R^5 、 G 环、 J 环及 L 环分别独立地表示可有取代的芳基、可有取代的杂芳基、或者可有取代的环烷基、或环烯基; 虚线 (\cdots) 表示键的存在或不存在; P 表示 $0 \sim 2$ 的整数)、虚线 (\cdots) 表示键的存在或不存在; 波浪线 (\sim) 表示 D 对于 E 存在顺式或反式的关系 (但是相邻 D 的碳原子和环的碳原子的键是单键时, X^1 是亚烷基、 X^2 及 X^3 是单键, X^1 是 $-CH_2O-$ 时, Y^1 不是单键。))。

30

说明书

具有磷脂酶 A₂ 抑制活性的吡咯烷衍生物

技术领域

- 5 本发明涉及具有细胞内磷脂酶 A₂ 抑制活性的新的吡咯烷衍生物及其作为有效成分的细胞内磷脂酶 A₂ 抑制剂。

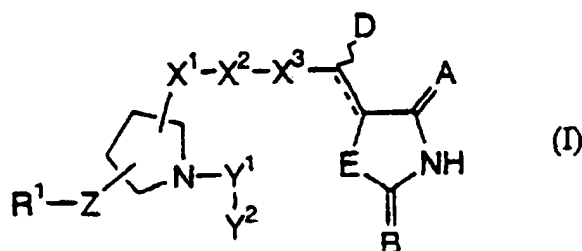
背景技术

- 磷脂酶 A₂ (PLA₂) 是特异地水解磷脂的 Sn - 2 位酯键的蛋白质, 在其中有可明确区分的细胞内 PLA₂ (cPLA₂) 和分泌型 PLA₂ (sPLA₂)。已知 cPLA₂ 可选择性地水解地 2 位上花生四烯酸结合的磷酸酯。因此, 只要阻碍 cPLA₂ 的作用就可抑制从磷脂中游离花生四烯酸。该花生四烯酸是与发现炎症有关的作为生物体内物质前列腺素及白三烯的前体物质, 这些诱发炎症物质是在被称为花生四烯酸级联反应的一系列过程中产生的。因此, 只要阻碍花生四烯酸游离, 就可抑制与这些炎症有关的物质作用, 进而, 可预防或治疗炎症性疾病。作为这样的疾病例子, 可举出风湿性关节炎、哮喘、炎性大肠炎、缺血再回流的障碍、过敏性鼻炎、干癣等。在分子内具有噻唑烷二酮及吡咯烷的化合物有关的申请, 可举出 WO 97/41120、WO 97/41121、EP - 780389 - A1、特开平 7 - 138258、EP - 528734 - A1、但在这些之中均没有记载细胞内磷脂酶 A₂ 抑制剂。进而, 作为与细胞内磷脂酶 A₂ 抑制剂有关的申请, 可举出 WO 97/05135, 但没有具体地记载本发明化合物。

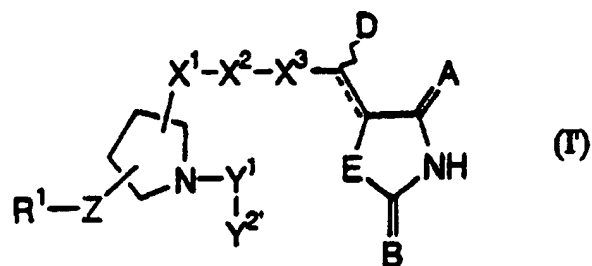
发明的公开

本发明者们以开发特异的 cPLA₂ 抑制剂为目的进行了锐意的研究, 其结果发现了某些新的吡咯烷衍生物具有强烈的 cPLA₂ 抑制作用。

- 25 即, 本发明 1) 是涉及用通式 (I) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



5



式中，Z 是 $-N(R^{16})-$ 、 $Y^{2'}$ 是可有取代基的芳基， R^1 、 R^{16} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、A、B、波浪线及虚线如上定义。

10 17. 医药组合物，其含有权利要求 1～15 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

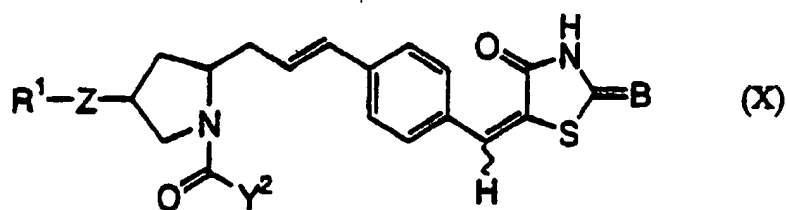
18. 磷酸酶 A_2 抑制剂，其含有权利要求 1～15 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

15 19. 花生四烯酸产生抑制剂，其含有权利要求 1～15 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

20. 前列腺素 E_2 产生抑制剂，其含有权利要求 1～15 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

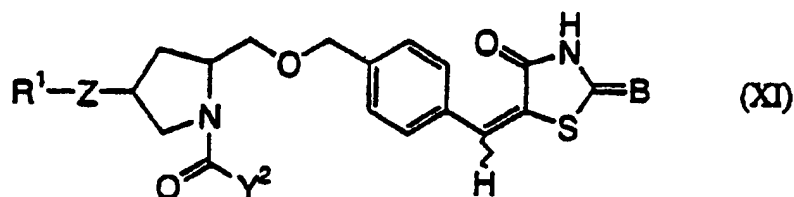
21. 白三烯 C_4 产生抑制剂，其含有权利要求 1～15 中任何一项所述的化合物作为有效成分。

20



式中， R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义。

11. 用通式 (XI) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，



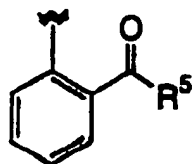
式中， R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义。

12. 权利要求 1 ~ 3 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，其中 Z 是 $-N(R^{16})-$ 。

13. 权利要求 5 ~ 7 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，其中 R^{18} 及 R^{19} 是氢原子、 X^3 是单键。

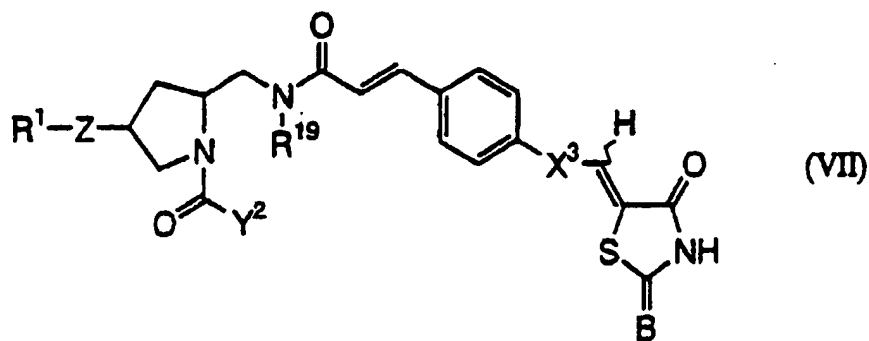
14. 权利要求 1 ~ 13 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，其中， R^1 是可有取代的芳基、与非芳香族烃环或者与非芳香族杂环稠合的芳基、可有取代的芳烷基。

15. 权利要求 1 ~ 14 中任何一项所述的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，其中， Y^2 是下式表示的基：



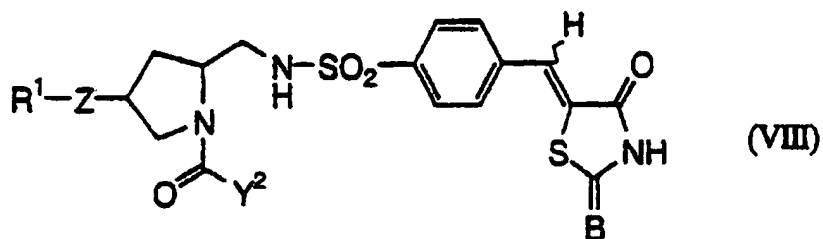
式中， R^5 是可有取代基的芳基。

16. 用通式 (I') 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，



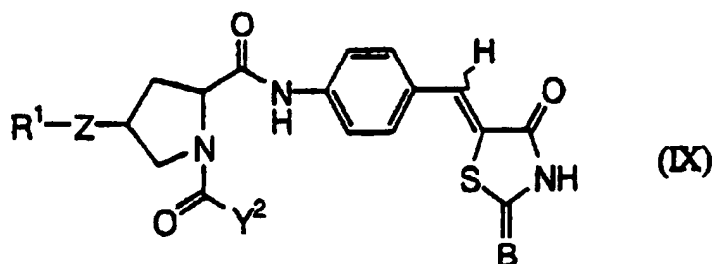
式中， R^1 、 Z 、 R^{19} 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义。

- 10 8. 用通式 (VIII) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，



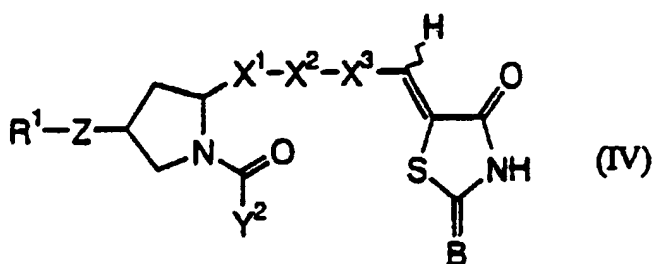
式中， R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义。

- 20 9. 用通式 (IX) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，



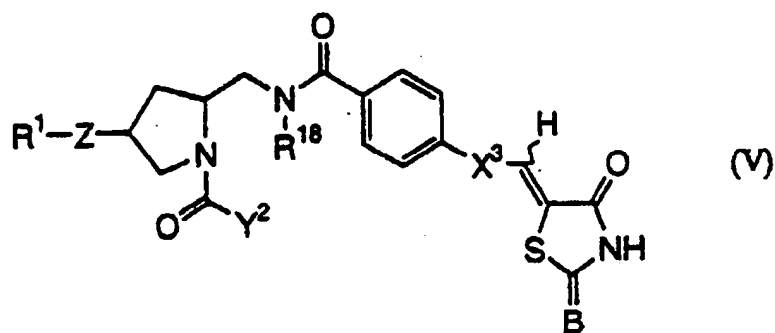
式中， R^1 、 Z 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义。

- 30 10. 用通式 (X) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，



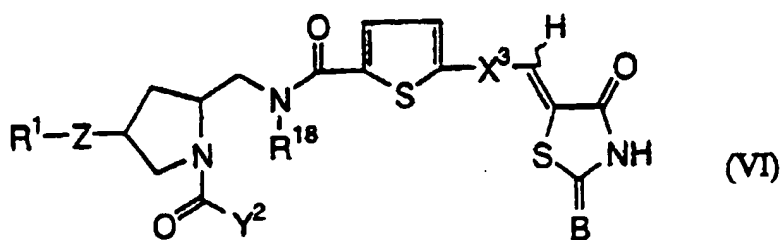
式中， R^1 、 Z 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义。

10 5. 用通式(V)表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，



20 式中， R^1 、 Z 、 R^{18} 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义。

6. 用通式(VI)表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，

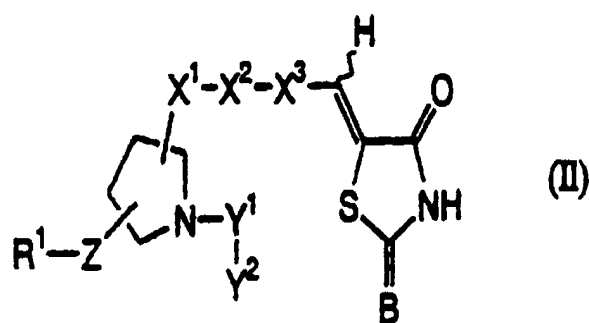


30 式中， R^1 、 Z 、 R^{18} 、 X^3 、 Y^2 、 B 及波浪线如上定义。

7. 用通式(VII)表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，

(R^2 及 R^3 均是氢原子、或者一个是可有取代的芳基、可有取代的杂芳基、或者可有取代的环烷基、另一个是氢原子或者低级烷基； R^4 、 R^5 、G 环、J 环及 L 环分别独立地表示可有取代的芳基、可有取代的杂芳基、或者可有取代的环烷基、或环烯基；虚线 (...) 表示键的存在或不存在；P 表示 0~2 的整数)；虚线 (...) 表示键的存在或不存在；波浪线 (~) 表示 D 对于 E 存在顺式或反式的关系 (但是相邻 D 的碳原子和环的碳原子的键是单键时， X^1 是亚烷基、 X^2 及 X^3 是单键， X^1 是 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 时， Y^1 不是单键)]。

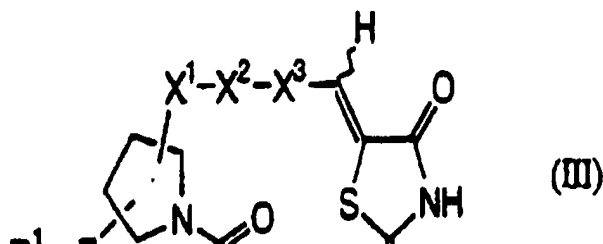
2. 用通式 (II) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，



式中， R^1 、Z、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 及 B 如上定义，波浪线表示氢原子相对硫原子存在顺式或者反式关系，但是， X^1 是 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 时，

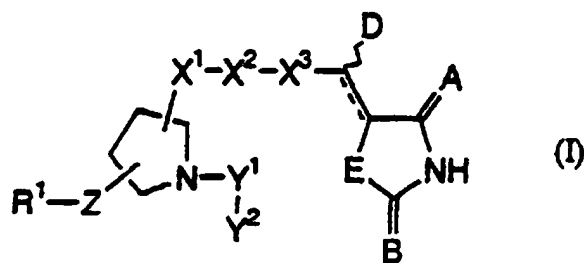
Y^1 不是单键。

3. 用通式 (III) 表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物，



权 利 要 求 书

1. 用通式(I)表示的化合物或其药理学上可容许的盐或者它们的水合物,



10

[式中, R^1 表示氢原子、低级烷基、可有取代的芳基、与非芳香族烃环或者与非芳香族杂环稠合的芳基, 可有取代的芳烷基、可有取代的芳基羰基、或可有取代的杂芳基; Z 表示 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHCH_2-$ 、 $-N(R^{16})-$ (式中, R^{16} 是氢原子、烷基、或芳烷基)、或者单键; X^1 表示 $-(CH_2)_q-CO-$ (式中, q 是 0 ~ 3 的整数), $-(CH_2)_r-CO-N(R^{17})-$ (式中, R^{17} 是氢原子或低级烷基、 r 是 0 ~ 3 的整数)、 $-CH_2NHSO_2-$ 、 $-(CH_2)_s-N(R^{18})-CO-$ (式中, R^{18} 是氢原子或低级烷基、 s 是 0 ~ 3 的整数)、 $-CH_2NHCOCH_2O-$ 、 $-CH_2N(R^{19})COCH=CH-$ (式中, R^{19} 是氢原子或低级烷基)、 $-CH_2NHCS-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{20})-CH_2-$ (式中, R^{20} 是氢原子、低级烷基或酰基)、亚烷基、亚烯基、或单键; X^2 是可有取代的亚芳基、可有取代的杂亚芳基、杂环二基、 $-C \equiv C-$ 、或单键; X^3 是亚烷基、亚烯基、或单键; A 、 B 及 E 分别独立地表示氧原子或硫原子; D 是氢原子或羟基低级烷基; Y^1 表示 $-(CH_2)_mCO-$ 、 $-(CH_2)_mCONH-$ 、 $-(CH_2)_mCSNH-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mCOO-$ 、 $-(CH_2)_nNHCO-$ 、 $-(CH_2)_nNHSO_2-$ 或单键; m 是 0 ~ 3 的整数; n 是 1 ~ 3 的整数;

Y^2 是用下式表示的基:

